

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

### ДЕКСАМЕТАЗОН ГАЛЕФАРМ (DEXAMETHASONEGALEPHARM)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* dexamethasone;

1 таблетка містить дексаметазону 1 мг або 4 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллоза,магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Кортикостероїди для системного застосування. Прості препарати кортикостероїдів для системного застосування. Мінералокортикоїди. Дексаметазон.**Код АТС Н02А В02.**

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

*Алергічні захворювання:* контроль тяжких або інвалідизуючих алергічних станів, що не піддаються традиційному лікуванню: бронхіальна астма; атопічний 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; за 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 (застосовується 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 з неврологічними симптомами або трихіноз міокарда; туберкульозний менінгіт із субарахноїдальною блокадою або загрозою блокади (разом із відповідною протитуберкульозною терапією).

### **Противопоказання.**

Індивідуальна підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату. Паразитарні, вірусні, бактеріальні або системні грибкові інфекції (в даний час або нещодавно перенесені, включаючи нещодавній контакт з хворим) якщо не застосовується належна терапія; *Herpes simplex*; *Herpes zoster* (віремічна фаза); *Herpes corneae*; вітряна віспа; приблизно за 8 тижнів до та до 2 тижнів після профілактичних щеплень; поліомієліт за винятком бульбарно-енцефалітної форми; лімфома після щеплення проти туберкульозу (БЦЖ); виразка шлунка та дванадцятипалої кишки; тяжка форма остеопорозу; психічні захворювання в анамнезі; амебна інфекція; системні мікози; закрито- та ширококутова глаукома. Вакцинація живою вакциною.

### **Спосіб застосування та дози.**

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

Таблетки Дексаметазону Галефарм слід приймати після їжі, не розжовуючи та запиваючи невеликою кількістю рідини (0,5 склянки).

#### *Дорослі.*

Рекомендована початкова доза становить 0,75-9 мг на добу залежно від діагнозу. Початкові дози дексаметазону застосовують 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). Підтримуюча 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 послідовним 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 визначають 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 у 3-4 прийоми (0,6-9 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на добу).

#### *Діагностичне випробування гіперфункції надниркових залоз.*

Проба з дексаметазоном (проба Лідла). Проводиться у вигляді малого та великого тестів. Під час малого тесту дексаметазон призначають 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 визначають 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 призначають по 2 мг кожні 6 годин протягом 48 годин (а саме: 8 мг дексаметазону на добу). Також проводять збір сечі для визначення 17-гідроксикортикостероїду або вільного кортизолу (у разі необхідності визначають 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 хворих з АКТГ-ектопованим синдромом зниження виведення глюкокортикостероїдів не виявляється навіть після прийому дексаметазону у дозі 32 мг на добу.

З метою порівняння нижче 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 кортизону, або 0,75 мг бетаметазону.

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.

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

*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 препарат може викликати параліч кори головного мозку.

*Психічні порушення:* 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 органів зору:* підвищення внутрішньоочного тиску, глаукома, катаракта, екзофтальмзагострення офтальмологічних вірусних або грибкових захворювань.

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

*З боку травного 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 імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини:* уповільнене загоєння ран, потоншена та чутлива шкіра, сухість шкіри, гіпер- або гіпопигментація, петехії, синці, вугри, стрії, телеангіектазія, 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 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 (частіше – асептичний некроз головок кісток стегон і плечей), розриви сухожиль (особливо при паралельному застосуванні деяких хінолонів), затримка росту і процесу мінералізації кісток у дітей, передчасне закриття епіфізарних зон росту.

**Ендокринні порушення:** пригнічення функції та атрофія надниркових залоз (зменшення реакції на стрес), синдром Кушинга, затримка статевого розвитку у дітей, порушення секреції статевих гормонів (порушення менструального циклу, аменорея, гірсутизм, імпотенція), гіперглікемія, «стероїдний» цукровий діабет, перехід латентного цукрового діабету у клінічно активну форму, зменшення переносимості вуглеводів, підвищена потреба в інсуліні або пероральних протидіабетичних препаратах у хворих на цукровий діабет.

**З боку обміну речовин та 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 втомлюваність.

**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. Препарат 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.

### **Передозування.**

Існують рідкісні 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 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, статева дисфункція.

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

### **Застосування в період вагітності або годування груддю.**

Препарат не застосовують у період вагітності або годування груддю.

### **Діти.**

Досвід щодо ефективності та безпеки застосування глюкокортикостероїдів дітям базується на добре обгрунтованому вивченні терапевтичної дії глюкокортикостероїдів, що є подібною для дитячої та дорослої вікових груп. Існують повідомлення про підтвердження ефективності та безпеки застосування препарату 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 патофізіологія є в основному подібними для обох вікових груп.

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

### **Особливі заходи безпеки.**

#### **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) необхідне спостереження 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 багатою  $K^+$ , білками, вітамінами, із вмістом невеликої кількості жирів, вуглеводів і солі. Тривале лікування препаратом може призвести до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і 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 ніж 3 тижні, припиняти лікування дексаметазоном слід поступово, залежно від дози, тривалості лікування, особливостей захворювання, зокрема здатності до рецидиву. При раптовій відміні препарату, 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-х 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 припиняти поступово, навіть якщо воно тривало менше 3-х тижнів:

- пацієнти, що проходять повторне лікування дексаметазоном, особливо якщо попередні курси терапії тривали більше ніж 3 тижні;
- 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, що отримують дексаметазону більше 6 мг на добу.

При щоденному застосуванні до 5 місяця лікування розвивається атрофія кори надниркових залоз. Якщо пацієнт перебуває у стані тяжкого 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 тяжкого 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 існуючої або нової інфекції, а також симптоми кишкової перфорації. Під час лікування слід уникати контакту з хворими на застуду чи інші інфекції.

Дексаметазон може викликати 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 призначають за 8 тижнів до вакцинації і не починають призначати раніше, ніж через 2 тижні після вакцинації.

Препарат з обережністю призначають інфекційним хворим, особливо з вітряною віспою та кіром, тому що дані захворювання при застосуванні дексаметазону протікають у тяжчій формі. Тому 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 використовуються паралельно зі специфічною терапією. Хворі 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 їхнє 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 Кушинга, ожиріння (III-IV ступеня), нефроуролітіаз, гіперліпідемію, поліомієліт (за винятком форми бульбарного енцефаліту), гіпоальбумінемію та хворим у станах, що призводять до її виникнення, хворим з імунодефіцитними станами (в 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, 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.

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

Особливої уваги потребує питання застосування системних глюкокортикостероїдів у хворих з існуючими або наявними в анамнезі тяжкими афективними розладами, що включають депресивний, маніакально-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 препарату, 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.

При лікуванні Дексаметазоном Галефарм у таблетках можуть мати місце такі зміни:

- знижуються ШОЕ, час згортання крові (за Лі Уайтом), рівень сечової кислоти, тестостерону, калію, ТТГ, тироксину, ТЗ;
- підвищується рівень глюкози, холестерину, натрію хлориду;
- знижуються 17-кетостероїди;
- підвищується рівень креатиніну, кальцію, глюкози ( у разі схильності).

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

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

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

### ***Взаємодія з іншими ЛЗ 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.

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

Кетоконазол може пригнічувати наднирковий синтез глюкокортикоїдів, таким чином, унаслідок зниження концентрації дексаметазону може розвинути недостатність надниркових залоз.

Дексаметазон зменшує терапевтичний ефект ліків: протидіабетичних препаратів та антигіпертензивних засобів, кумаринових антикоагулянтів, 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 дексаметазону і високих доз інших глюкокортикоїдів або агоністів  $\beta_2$ -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. 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 виявляти обережність пацієнтам, яким поступово знижують дозу глюкокортикостероїду, оскільки при цьому може спостерігатися підвищення концентрації саліцилату в сироватці крові та інтоксикація.

Якщо одночасно застосовуються пероральні контрацептиви, період напіввиведення глюкокортикостероїдів може подовжитись, 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. Повідомлялося 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 їх 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  $Ca^{2+}$  в 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.

Мітотан та інші інгібітори функції кори надниркових залоз можуть обумовлювати необхідність 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 їх 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 й азатіоприну.

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

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

Одночасне застосування дексаметазону і талідоміду може спричинити токсичний епідермальний некроліз.

Одночасне застосування дексаметазону з антихолінергічними препаратами може призводити до вираженої слабкості в пацієнтів із міастенією *gravis*.

При одночасному застосуванні дексаметазону з амфотерицином В та препаратами, 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(рецепторів серотоніну або 5-гідрокситриптаміну, тип 3, таких як ондансетрон або гранісетрон) ефективно для профілактики нудоти і блювання, спричинених хіміотерапією цисплатином, циклофосфамідом, метотрексатом, фторурацилом.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Дексаметазон Галефарм – 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 глюкокортикостероїдів досі не повністю'ясований. Зараз існує достатня кількість повідомлень про механізм дії глюкокортикостероїдів на підтвердження того, що вони діють на клітинному рівні. У цитоплазмі клітин існують дві добре вивчені системи рецепторів. Через зв'язування з рецепторами глюкокортикоїдів глюкокортикоїди 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 у ядро клітини і зв'язується з регулюючим центром молекули ДНК, який також називають елементом глюкокортикоїдного відгуку (GRE). Активованій рецептор, зв'язаний з GRE або зі специфічними генами, регулює транскрипцію м-РНК, 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 тирозинтрансaminaзи у клітинах печінки) або зменшений (наприклад, утворення IL-2 у лімфоцитах). Оскільки рецептори глюкокортикоїдів є в усіх типах тканин, можна вважати, що глюкокортикоїди діють на більшість клітин організму.

*Фармакокінетика.* Після прийому внутрішньо дексаметазон швидко та повністю всмоктується у травному тракті. Біодоступність дексаметазону у 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 80 % дексаметазону зв'язані з білками, переважно з альбуміном. Лише незначна кількість дексаметазону зв'язується з іншими білками плазми крові. Об'єм розподілу дексаметазону становить 0,6-0,8 л/кг. При гіпоальбумінемії збільшується частина незв'язаного (активного) кортикоїду. Дексаметазон є жиророзчинною речовиною, тому він проходить у між- та внутрішньоклітинний простір. Виявляє 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. Препарат метаболізується переважно в печінці. Невелика кількість дексаметазону метаболізується у нирках та інших тканинах. Головним чином виводиться нирками. У людини лише незначною мірою відбувається гідрогенізація та гідрокислювання молекул, при цьому як головні метаболіти виникають 6-гідроксидексаметазон і 20-дигідроксидексаметазон. 30-40 % дексаметазону зв'язується у печінці з глюкуроною або сірчаною кислотою і у такому вигляді з'являється в сечі.

Період напіввиведення з плазми крові – 3-5 годин, біологічний період напіввиведення значно довший – 36-72 години. Кліренс плазми крові у дорослих становить 2-5 мл/хв./кг маси тіла.

Дексаметазон проходить крізь гепатоенцефалічний та плацентарний бар'єри, потрапляє у грудне молоко.

*Спеціальні групи пацієнтів.*

*Порушення нирок:* немає значного впливу на виведення.

*Порушення функції печінки:* період напіввиведення уповільнений.

#### *Доклінічні дані*

Глюкокортикоїди мають дуже незначну гостру токсичність. Щодо хронічної токсичності у людей та тварин відомостей немає.

Дексаметазон недостатньо досліджений щодо мутагенної дії. Є попередні вказівки на мутагенний потенціал, значимість яких досі не з'ясована.

У ході досліджень на тваринах встановлено, що дексаметазон спричиняє у мишей, щурів, хом'яків, кроликів та собак розщелину піднебіння та у незначній кількості – інші дефекти розвитку.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** білі таблетки, плоскоциліндричні, з фаскою та однієї розділової рисою на одному боці, на іншому боці - гравіювання «D / 1» або «D / 4» (Діаметр 7,0 ± 0,1 мм; висота: 2,4 ± 0,1 мм).

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 20 таблеток у блістері, по 1 або 5 блістерів у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Заявник.**

Галефарм АГ.

#### **Місцезнаходження.**

Цюрихштрассе 176, СН-8700 Кюснахт, Швейцарія.

#### **Виробник.**

Аптека Хотц Кюснахт АГ.

#### **Місцезнаходження.**

Цюрихштрассе 176, 8700 Кюснахт, Швейцарія.