

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА 709 - 2020

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дексаметазон раствор для инъекций 4 мг/1 мл.

Dexamethasone

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 мл раствора для инъекций (одна ампула) содержит 4 мг дексаметазона фосфата в виде 4,37 мг дексаметазона натрия фосфата, что эквивалентно 3,32 мг дексаметазона.

Вспомогательные вещества с известным действием:

1 мл раствора для инъекций содержит 0,6 мг или 0,026 ммоль натрия.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный, бесцветный или слегка желтоватого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Дексаметазон назначается внутривенно или внутримышечно в экстренных случаях, или когда пероральное лечение невозможно.

Эндокринные расстройства:

- Заместительная терапия первичной и вторичной (гипофизарной) недостаточности коры надпочечников (кроме надпочечниковой недостаточности, при которой применяется кортизон или гидрокортизон в связи сильным минералокортикоидным действием).
- Врожденная гиперплазия надпочечников.
- Подострый тиреоидит и тяжелые формы лучевого тиреоидита.

Ревматические заболевания: (в качестве переходной терапии в течение времени, когда основная терапия еще не эффективна, а также терапии пациентов, у которых нестероидные противовоспалительные препараты оказывают неудовлетворительное обезболивающее и противовоспалительное действие)

- ревматоидный артрит (включая ювенильный хронический артрит) и внесуставные поражения при ревматоидном артрите (легкие, сердце, глаза, кожный васкулит)

Системные заболевания соединительной ткани, васкулиты.

Кожные заболевания:

- Пузырчатка.
- Тяжелая форма мультиформной эритемы (синдром Стивенса-Джонсона),
- Эксфолиативный дерматит.
- Буллезный герпетиформный дерматит
- Экссудативная эритема (тяжелые формы).
- Узловая эритема.
- Себорейный дерматит (тяжелые формы).
- Псориаз (тяжелые формы).
- Крапивница (при отсутствии улучшения при стандартном лечении).
- Фунгоидные микозы.
- Дерматомиозит.
- Склеродермия.
- Отек Квинке.

Аллергические заболевания (не реагирующие на стандартную терапию):

НД РБ

709 - 2020

- Бронхиальная астма.
- Контактный дерматит.
- Атопический дерматит.
- Сывороточная болезнь.
- Аллергический ринит.
- Повышенная чувствительность к лекарственным препаратам.
- Крапивница после переливания крови.

Заболевания глаз:

- Расстройства, угрожающие потерей зрения (острый центральный хориоретинит, неврит зрительного нерва), аллергические заболевания (конъюнктивит, увеит, склерит, кератит, ирит).
- Системные иммунные нарушения (саркоидоз, височный артериит).
- Прролиферативные изменения в орбите (эндокринные офтальмопатии, псевдоопухоль).
- Симпатическая офтальмия.
- Иммуносупрессивная терапия при трансплантации роговицы.

Системное или местное использование препарата (субконъюнктивально, ретробульбарно или парабульбарно).

Желудочно-кишечные расстройства:

- Неспецифический язвенный колит (тяжелые обострения).
- Болезнь Крона (тяжелые обострения).
- Хронический аутоиммунный гепатит.
- Реакции отторжения после трансплантации печени.

Болезни органов дыхания:

- Саркоидоз (симптоматический).
- Острый токсический бронхит.
- Хронический бронхит и астма (в стадии обострения).
- Фульминантный или диссеминированный туберкулез легких (в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией).
- Бериллиоз (гранулематозное воспаление).
- Лучевая или аспирационная пневмония.

Заболевания крови:

- Врожденная или приобретенная апластическая анемия.
- Аутоиммунная гемолитическая анемия.
- Вторичные тромбоцитопении у взрослых.
- Эритробластопения.
- Острый лимфобластный лейкоз (индукционная терапия).
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (только внутривенное введение; противопоказано внутримышечное введение).

Заболевания почек:

- Иммуносупрессивная терапия после трансплантации почек.
- Индуцирование диуреза или уменьшение протеинурии при идиопатическом нефротическом синдроме (без уремии) и при поражении почек на фоне системной красной волчанки.

Злокачественные заболевания:

- Паллиативная терапия лейкоза и лимфомы у взрослых.
- Острый лейкоз у детей.
- Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях.

Отек головного мозга:

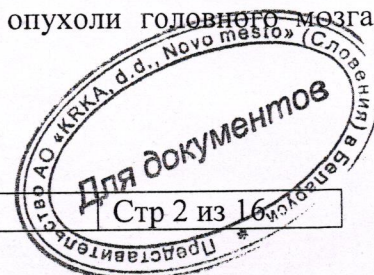
- Отек головного мозга из-за первичной или метастатической опухоли головного мозга, трепанации черепа или черепно-мозговых травм.

Шок:

- Шок, не реагирующий на стандартную терапию.
- Шок у пациентов с надпочечниковой недостаточностью.

17.01.2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



- Анафилактический шок (вводить внутривенно после адреналина)
- Перед операцией у пациентов с недостаточностью коры надпочечников или с подозрением на недостаточность коры надпочечников.

✓ Коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19):

- Дексаметазон назначается для лечения коронавирусной болезни (COVID-19) у взрослых и подростков (12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг), которые нуждаются в дополнительной терапии кислородом.

Другие показания:

- Туберкулезный менингит с субарахноидальной блокадой (в сочетании с адекватной противотуберкулезной терапией).
- Трихинеллез с неврологическими или миокардиальными проявлениями.
- Кистозная опухоль из апоневроза или сухожилия (ганглия).

Показания к внутрисуставному введению дексаметазона или введению в мягкие ткани:

- Ревматоидный артрит (тяжелое воспаление отдельного сустава).
- Анкилозирующий спондилоартрит (при отсутствии улучшения при стандартном лечении).
- Псориатический артрит (олигоартикулярное поражение и тендосиновит).
- Моноартрит (после удаления жидкости из сустава).
- Артроз суставов (только синовит и экссудация).
- Внесуставной ревматизм (эпикондилит, тендосиновит, бурсит).

Местное введение (внутриочаговые инъекции)

- Келоидные рубцы.
- Гипертрофические, воспалительные и инфильтративные лихеноидные повреждения, псориаз, кольцевидная гранулема, склерозирующий фолликулит, дискоидная красная волчанка, саркоидоз кожи.
- локальная алопеция.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза устанавливается индивидуально в зависимости от заболевания, предполагаемой длительности лечения, переносимости препарата и ответа на лечение.

Парентеральное применение

Дексаметазон применяется парентерально в экстренных случаях, в случаях, когда пероральная терапия не возможна и при состояниях, указанных в главе «Показания».

Раствор для инъекций назначается внутривенно или внутримышечно, или в виде внутривенных инфузий (на глюкозе или физиологическом растворе).

Рекомендуемые средние начальные суточные дозы для внутривенного или внутримышечного введения составляют 0,5 мг – 9 мг или более при необходимости. Первоначально доза дексаметазона принимается до достижения клинического ответа, затем дозу постепенно снижают до самого низкого уровня, при котором доза остается клинически эффективной. Если лечение высокими дозами продолжается более, чем несколько дней, то дозу следует снижать в течение нескольких последовательных дней или даже в течение более длительного периода времени.

Лечение КОВИД-19

Взрослые пациенты – 6 мг внутривенно один раз в день до 10 дней.

Дозирование для детей

Рекомендуемая доза для подростков 12 лет и старше – 6 мг внутривенно один раз в день до 10 дней.

Длительность лечения устанавливается в зависимости от клинического ответа и индивидуальных потребностей пациента.

Пожилые пациенты, пациенты с заболеваниями печени и почек

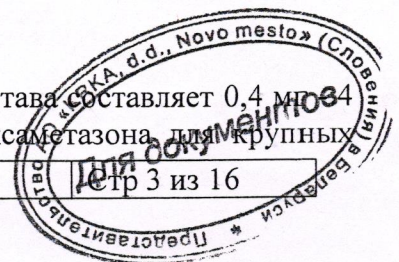
Коррекция дозы не требуется.

Местное применение

Рекомендуемая однократная доза дексаметазона для введения внутрь сустава составляет 0,4 мг на 1 сустав. Доза зависит от размера пораженного сустава. Обычная доза дексаметазона для крупных суставов – 0,4 мг.

17.01.2023

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Стр 3 из 16

суставов составляет 2 мг - 4 мг и 0,8 мг – 1 мг для малых суставов. Внутрисуставное введение можно повторять через 3-4 месяца. Инъекции могут вводиться только от 3 до 4 раз в отдельно взятый сустав в течение жизни и не могут быть введены в более чем в два сустава одновременно. Более частое применение может привести к повреждению суставного хряща и некроза костей. Обычная доза дексаметазона для введения в суставную сумку составляет 2 мг – 3 мг, во влагалище сухожилия – 0,4 мг – 1 мг и для сухожилий – 1 мг – 2 мг.

Для инъекции внутрь раны применяют такую же дозу дексаметазона, как и для внутрисуставного введения. Одновременно дексаметазон можно вводить не более чем в две раны. Рекомендуемые дозы для инфильтрации в мягкие ткани (периартикулярно) составляют 2 – 6 мг дексаметазона.

Дозирование для детей

Рекомендуемая доза для внутримышечного введения при заместительной терапии составляет 0,02 мг/кг массы тела или 0,67 мг/м² поверхности тела, разделенная на три приема, каждый третий день или 0,008 мг – 0,01 мг/кг массы тела, или 0,2 мг – 0,3 мг/м² поверхности тела ежедневно.

По другим показаниям рекомендуемая доза составляет 0,02 – 0,1 мг/кг массы тела или 0,8 мг - 5 мг/м² поверхности тела каждые 12 – 24 часа.

Пожилые пациенты (старше 65 лет), пациенты с заболеваниями печени и почек

При назначении дексаметазона требуется особая осторожность и тщательное медицинское наблюдение пациентам старше 65 лет, пациентам с заболеваниями печени и почек (см. раздел 4.4).

Эквивалентные дозы кортикостероидов

Дексаметазон 0,75мг	Преднизон 5мг
Кортизон 25мг	Метилпреднизолон 4мг
Гидрокортизон 20мг	Триамцинолон 4мг
Преднизолон 5мг	Бетаметазон 0,75мг

Способ применения

Раствор можно вводить внутривенно (инъекционно или инфузионно с раствором глюкозы или физиологическим раствором), внутримышечно и местно (внутрисуставно, в пораженные участки кожи, в мягкие ткани).

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- острые вирусные, бактериальные и системные грибковые инфекции (без соответствующего лечения).
- синдром Кушинга.
- вакцинация с применением живой вакцины.
- одновременное использование дексаметазона и ритодрина во время родов, так как это может привести к смерти матери вследствие отека легких (см. раздел 4.5).
- внутримышечное применение противопоказано пациентам с тяжелыми гемостатическими нарушениями.

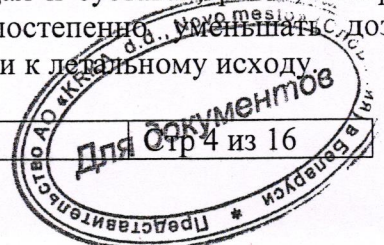
4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

В ходе парентерального применения кортикоидов могут проявляться (хотя редко) аллергические реакции. Соответствующие мероприятия должны быть предприняты до начала лечения, принимая во внимание такую возможность (особенно у пациентов с анамнезом аллергической реакции на какие-либо лекарственные препараты).

У пациентов, подвергаемых длительному лечению дексаметазоном, может появиться синдром отмены кортикоидов (также без заметных признаков недостаточности надпочечников) после прекращения терапии (лихорадка, выделения из носа, покраснение конъюнктивы, головная боль, головокружение, сонливость или раздражительность, боли в мышцах и суставах, рвота, потеря веса, слабость, а также частые судороги). Поэтому следует постепенно уменьшать дозу дексаметазона. Резкое прекращение приема препарата может привести к летальному исходу.

17.01.2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Если в ходе терапии или при отмене лекарственного средства пациент подвергается сильному стрессу (травма, хирургическое вмешательство или тяжелая болезнь), то доза дексаметазона должна быть увеличена или назначается гидрокортизон или кортизон.

Пациентам, которые подверглись сильному стрессу после отмены длительного приема дексаметазона, прием дексаметазона должен быть возобновлен, поскольку индуцированная недостаточность надпочечников может персистировать в течение нескольких месяцев после отмены лечения.

Лечение дексаметазоном или природными глюкокортикоидами может маскировать признаки имеющейся или новой инфекции и признаки интерстициальной перфорации.

Дексаметазон может обострить течение системных грибковых инфекций, скрытого амебиаза и туберкулеза легких.

Пациентам с активным туберкулезом легких дексаметазон должен назначаться (в сочетании с противотуберкулезной терапией) только в случаях фульминантного или тяжелого диссеминированного туберкулеза легких. Пациенты с неактивным туберкулезом, которые принимают дексаметазон, или пациенты с положительной туберкулиновой реакцией должны получать химиопрофилактику.

Необходимо соблюдать особую осторожность и проводить тщательное медицинское наблюдение пациентов с остеопорозом, гипертензией, сердечной недостаточностью, туберкулезом, глаукомой, печеночной недостаточностью, почечной недостаточностью, диабетом, активной язвой желудка, свежим кишечным анастомозом, язвенным колитом и эпилепсией. Особое внимание следует уделять пациентам в первые недели после инфаркта миокарда, у больных с тромбозом, миастенией, глаукомой, гипотиреозом, психозом или психоневрозом, и пациентам старше 65 лет.

Во время лечения дексаметазоном может произойти обострение диабета или переход из латентной формы в форму клинических проявлений диабета.

Во время длительного лечения необходимо контролировать уровень калия в сыворотке.

Вакцинация живыми вакцинами противопоказана во время лечения дексаметазоном (см. раздел 4.3). Иммунизация убитыми вирусными или бактериальными вакцинами не приводит к ожидаемому повышению антител и не оказывает ожидаемое защитное действие. Дексаметазон обычно не назначают за 8 недель до и 2 недели после вакцинации.

Пациенты, получающие или принимающие высокие дозы дексаметазона в течение длительного времени, должны избегать контакта с больными корью; при случайном контакте рекомендуется профилактическое лечение иммуноглобулином.

У пациентов с COVID-19 не следует прекращать прием системных кортикостероидов пациентам, которые уже получают системные (пероральные) кортикостероиды по другим причинам (например, пациенты с хронической обструктивной болезнью легких), но не нуждаются в дополнительном кислороде.

Требуется соблюдать осторожность у пациентов, выздоравливающих после недавнего хирургического вмешательства и перелома костей, так как дексаметазон может замедлять заживление ран и переломов.

Действие глюкокортикоидов потенцируется у пациентов с циррозом печени или гипотиреозом. Внутрисуставное введение кортикостероидов может вызывать местные и системные эффекты. Частые внутрисуставные инъекции могут привести к повреждениям суставного хряща и некрозу костей.

Перед внутрисуставным введением синовиальная жидкость должна эвакуироваться из сустава и исследоваться (на возможную инфекцию). Следует избегать введения кортикостероидов в инфицированные суставы. Если после инъекции развилось септическое воспаление сустава, то необходимо начать соответствующее антибактериальное лечение.

Пациенты должны быть проинформированы о том, что необходимо избегать нагрузки на суставы, в которые была выполнена инъекция, до полного разрешения воспалительного процесса. Не рекомендуется назначение инъекций в нестабильные суставы.

Кортикостероиды могут влиять на результаты аллергических кожных тестов.

В постмаркетинговом опыте применения у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями сообщалось о синдроме лизиса опухоли (TLS) после применения

17.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

709 - 2020
ДЛЯ
Стр 5 из 16

дексаметазона отдельно или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами. Пациенты с высоким риском возникновения TLS, такие, как пациенты с высокой пролиферативной скоростью, высокой опухолевой нагрузкой и высокой чувствительностью к цитотоксическим препаратам, должны тщательно контролироваться и принимать надлежащие меры предосторожности.

Нарушение зрения

Нарушение зрения может быть ассоциировано с системным и местным использованием кортикостероидов. Если у пациента наблюдаются такие симптомы, как нечеткость зрения или другие зрительные нарушения, пациент должен получить консультацию офтальмолога для оценки возможных причин, которые могут включать катаракту, глаукому или такое редкое заболевание, как центральная серозная хориоретинопатия (CSCR), которые могут возникнуть после использования системных и местных кортикостероидов.

Феохромоцитомный криз

Сообщалось о кризе феохромоцитомном кризе, который может быть фатальным, после введения системных кортикостероидов. Кортикостероиды следует назначать пациентам с подозрением или выявленной феохромоцитомой только после соответствующей оценки соотношения риска и пользы.

Гипертрофическая кардиомиопатия

Сообщалось о гипертрофической кардиомиопатии после системного введения кортикостероидов, включая дексаметазон, у недоношенных детей. В большинстве зарегистрированных случаев это было обратимо при прекращении лечения. У недоношенных детей, получающих системную терапию дексаметазоном, следует проводить диагностическую оценку и мониторинг сердечной функции и структуры (см. раздел 4.8).

Дети

Дексаметазон применяется у детей и подростков только по строгим показаниям. Во время лечения дексаметазоном необходимо тщательно контролировать рост и развитие детей и подростков.

Недоношенные новорожденные: Имеющиеся данные свидетельствуют о долгосрочных негативных явлениях развития нервной системы после раннего лечения (< 96 часов) недоношенных детей с хроническим заболеванием легких при исходных дозах 0,25 мг / кг два раза в день.

Особая информация о некоторых ингредиентах препарата

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть по существу не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

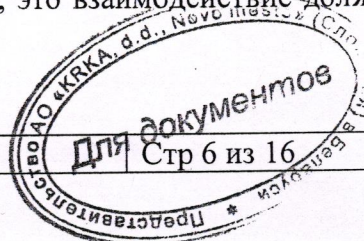
Одновременное применение дексаметазона и нестероидных противовоспалительных препаратов повышает риск развития желудочно-кишечных кровотечений и язв.

Действие дексаметазона снижается при одновременном назначении препаратов, активирующих фермент CYP3A4 (например, фенитоин, фенобарбитон, карбамазепин, примидон, рифабутин, рифампицин) или повышающих клиренс глюкокортикоидов (эфедрин и аминоклутетимид); поэтому в этих случаях необходимо повышение дозы дексаметазона.

Взаимодействие между дексаметазоном и вышеперечисленными препаратами может искажать результаты дексаметазоновых супрессивных проб. Если пробы с дексаметазоном должны проводиться во время терапии одним из перечисленных препаратов, это взаимодействие должно учитываться при интерпретации результатов проб.

17.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Одновременное применение дексаметазона и ингибиторов изофермента СYP 3A4 (например, кетоконазол, макролидные антибиотики) может привести к увеличению концентрации дексаметазона в крови.

Одновременное применение препаратов, которые метаболизируются СYP 3A4 (например, индинавир, эритромицин) может увеличивать их клиренс, что может сопровождаться снижением их сывороточных концентраций.

За счет ингибирования фермента СYP 3A4 кетоконазол может повышать плазменные концентрации дексаметазона. С другой стороны, кетоконазол может подавлять синтез глюкокортикоидов в надпочечниках, поэтому, при снижении дозы дексаметазона может развиваться надпочечниковая недостаточность.

Ожидается, что совместное применение с ингибиторами СYP 3A, включая кобицистат-содержащие препараты, повысит риск системных нежелательных реакций. Данных комбинаций следует избегать, если польза не превышает повышенный риск возникновения системных нежелательных реакций кортикостероидов, и в этом случае пациентов следует наблюдать на предмет возникновения нежелательных реакций системных кортикостероидов.

Дексаметазон снижает терапевтический эффект гипогликемических препаратов, антигипертензивных препаратов, празиквантела и натрийуретиков (доза этих препаратов должна увеличиваться), но он потенцирует активность гепарина, альбендазола и калийсберегающих диуретиков (при необходимости доза этих препаратов должна уменьшаться).

Дексаметазон может изменять действие антикоагулянтов кумаринового ряда; поэтому во время одновременного применения рекомендуется более частый контроль протромбинового времени.

Совместное применение высоких доз глюкокортикоидов и агонистов бета₂-рецепторов повышает риск развития гипокалиемии. У пациентов с гипокалиемией отмечается повышенная аритмогенность и токсичность сердечных гликозидов.

Антациды снижают абсорбцию дексаметазона в желудке. Не изучалось влияние совместного применения дексаметазона с пищей или алкоголем; однако, не рекомендуется одновременное применение с лекарственными препаратами и пищей с высоким содержанием натрия. Курение не влияет на фармакокинетику дексаметазона.

Глюкокортикоиды ускоряют почечный клиренс салицилатов, поэтому иногда трудно достичь терапевтической концентрации салицилатов в сыворотке. Следует соблюдать осторожность пациентам, которым постепенно была снижена доза кортикостероидов, так как могут возникнуть повышение концентрации салицилатов в сыворотке и салицилатная интоксикация.

При совместном приеме с пероральными противозачаточными средствами, период полувыведения глюкокортикоидов может увеличиваться, что усиливает их биологическое действие и повышает частоту нежелательных реакций.

Во время родов противопоказано совместное применение ритодрина и дексаметазона, поскольку это может привести к смерти матери по причине отека легких.

Совместное применение дексаметазона и талидомида может вызывать токсикодермальный некролиз.

Взаимодействия с возможным благоприятным терапевтическим эффектом.

Совместное применение дексаметазона и метоклопромида, дифенилгидрамина, прохлорперазина или антагонистов рецептора 5-HT₃ (серотонин или 5-гидрокситриптами рецепторов типа 3, такие как ондансетрон или гранисетрон) является эффективным для профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией (цисплатин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил).

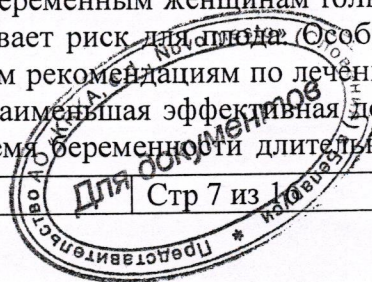
4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нельзя исключить вредное воздействие на плод и новорожденного ребенка. Препарат замедляет внутриутробное развитие плода. Дексаметазон должен назначаться беременным женщинам только в отдельных случаях, когда ожидаемая польза для матери оправдывает риск для плода. Особую осторожность следует соблюдать при преэклампсии. Согласно общим рекомендациям по лечению глюкокортикоидами, во время беременности должна применяться наименьшая эффективная доза для контроля основного заболевания. Дети, матери которых во время беременности длительное

17.01.2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



время принимали высокие дозы кортикостероидов, должны находиться под тщательным наблюдением, в связи с возможной надпочечниковой недостаточностью.

Глюкокортикостероиды проникают через плаценту, и могут достигать высоких концентраций в организме плода. Дексаметазон менее интенсивно метаболизируется в плаценте, по сравнению, например, с преднизолоном, поэтому у плода могут определяться высокие концентрации дексаметазона. Терапевтические дозы глюкокортикостероидов могут повышать риск плацентарной недостаточности, маловодия, задержки роста и развития плода или внутриутробной гибели, повышать количество лейкоцитов (нейтрофилов) у ребенка, а также риск развития надпочечниковой недостаточности.

У животных наблюдались тератогенные эффекты. Введение кортикостероидов беременным животным может вызвать аномалии развития плода, включая расщепление неба, внутриутробную задержку роста и влияние на рост и развитие мозга. Нет никаких доказательств того, что кортикостероиды приводят к увеличению числа врожденных аномалий, таких как расщепление неба / губы у человека. См. также раздел 5.3.

Было рекомендовано вводить дополнительные дозы глюкокортикостероидов во время родов женщинам, которые принимали кортикостероиды во время беременности. Когда родоразрешение затягивается или планируется кесарево сечение, в данный период рекомендовано внутривенное введение 100 мг гидрокортизона каждые 8 часов.

Исследования показали повышенный риск неонатальной гипогликемии после антенатального введения короткого курса кортикостероидов, включая дексаметазон, женщинам с риском поздних преждевременных родов.

Лактация

В небольших количествах глюкокортикостероиды выделяются с грудным молоком. Поэтому матерям, принимающим дексаметазон, не рекомендуется кормление грудью, особенно при применении высоких физиологических доз (около 1 мг), так как это может привести к задержке роста плода и снижению секреции эндогенных кортикостероидов.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Дексаметазон не влияет или незначительно влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, возникающие при лечении дексаметазоном, классифицируются в соответствующие группы по системам органов и в зависимости от частоты возникновения:

- очень часто ($\geq 1/10$),
- часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$),
- очень редко ($< 1/10000$),
- частота неизвестна (частоту определить невозможно на основании имеющихся данных).

Частота нежелательных эффектов зависит от дозы и продолжительности лечения.

Нежелательные реакции, связанные с кратковременным лечением дексаметазоном, включают:

Со стороны иммунной системы

- нечастые: реакции повышенной чувствительности.

Со стороны эндокринной системы

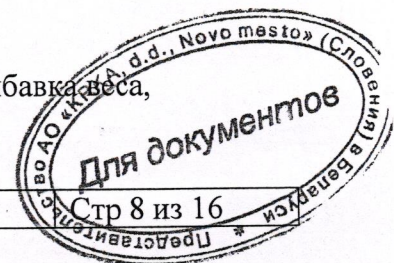
- частые: транзиторная надпочечниковая недостаточность.

Нарушения метаболизма и питания

- частые: снижение толерантности к углеводам, повышение аппетита и прибавка веса,
- нечастые: гипертриглицеридемия.

Психиатрические нарушения

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



17.01.2023

- частые: психические нарушения.
- Со стороны пищеварительной системы*
- нечастые: пептические язвы и острый панкреатит.

НД РБ

709 - 2020

Нежелательные реакции, связанные с длительным лечением дексаметазоном, включают:

Со стороны иммунной системы

- нечастые: снижение иммунного ответа и повышение восприимчивости к инфекциям.

Со стороны эндокринной системы

- частые: долгосрочная надпочечниковая недостаточность, замедление роста у детей и подростков.

Нарушения метаболизма и питания

- частые: верхний тип ожирения.

Нарушения со стороны органа зрения

- нечастые: катаракта, глаукома.

Со стороны сосудистой системы

- нечастые: артериальная гипертензия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

- частые: истончение и снижение тургора кожи.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

- частые: атрофия мышц, остеопороз,
- нечастые: асептический некроз костей.

Могут возникнуть также и следующие нежелательные реакции, связанные с лечением дексаметазоном (они представлены в порядке уменьшения значимости).

Со стороны лимфатической системы и системы кроветворения

- редкие: тромбоэмболические осложнения, уменьшение количества моноцитов и/или лимфоцитов, лейкоцитоз, эозинофилия (как и у других глюкокортикоидов), тромбоцитопения и нетромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны иммунной системы

- редкие: сыпь, бронхоспазм, анафилактические реакции,
- очень редко: ангиоэдема.

Со стороны сердца

- очень редкие: полифокальные желудочковые экстрасистолы, преходящая брадикардия, сердечная недостаточность, разрыв миокарда после недавно перенесенного острого инфаркта,
- частота неизвестна: гипертрофическая кардиомиопатия у недоношенных детей (см. раздел 4.4).

Со стороны сосудистой системы

- нечастые: гипертоническая энцефалопатия.

Со стороны нервной системы

- нечасто: отек сосочков зрительного нерва и повышение внутричерепного давления (псевдоопухоль головного мозга) после отмены терапии, головокружение, головная боль,
- очень редкие: судороги.

Психиатрические нарушения

- нечастые: изменение личности и поведения, которые наиболее часто проявляются эйфорией, бессонница, раздражительность, гиперкинезия, депрессия.
- редко: психозы.

Со стороны эндокринной системы

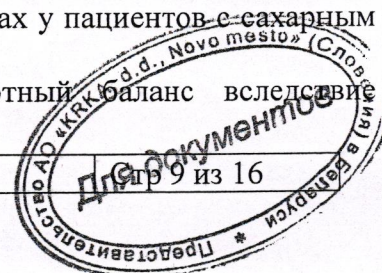
- часто: недостаточность и атрофия надпочечников (снижение ответа на стресс), синдром Кушинга, нарушение регулярности менструального цикла, гирсутизм.

Нарушения метаболизма и питания

- часто: переход латентного сахарного диабета в клинически манифестный, повышение потребности в инсулине или пероральных сахароснижающих препаратах у пациентов с сахарным диабетом, задержка натрия и воды, усиление потери калия,
- очень редко: гипокалиемический алкалоз, отрицательный азотный баланс вследствие катаболизма белков.

17.01.2023

СОВЕЩАНИЕ
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Со стороны пищеварительной системы

- нечастые: тошнота, икота, язва желудка или 12-перстной кишки,
- очень редко: эзофагит, перфорация язвы и кровотечения желудочно-кишечного тракта (гематомезис, мелена), панкреатит, перфорация желчного пузыря и кишечника (особенно у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями толстого кишечника).

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

- частые: мышечная слабость, стероидная миопатия (мышечная слабость вследствие катаболизма мышечной ткани).
- очень редкие: компрессионные переломы позвонков, разрывы сухожилий (особенно при совместном применении некоторых хинолинов), повреждение суставного хряща и некроз кости (при частых внутрисуставных инъекциях).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

- частые: замедление заживления ран, стрии, петехии и экхимозы, повышенная потливость, акне, подавление кожных реакций при проведении аллергологических тестов,
- очень редко: аллергический дерматит, крапивница, атрофия кожи и подкожных тканей.

Нарушения со стороны органа зрения

- нечастые: повышение внутриглазного давления,
- очень редко: экзофтальм,
- частота неизвестна: хориоретинопатия, помутнение зрения (см. также раздел 4.4).

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез

- редко: импотенция

Общие нарушения и нарушения в месте введения

- очень редкие: отек, гипер- или гипопигментация кожи, атрофия кожи или подкожной клетчатки, неинфекционный абсцесс и покраснение кожи.

Признаки и симптомы синдрома отмены глюкокортикостероидов

Если у пациента, длительно принимающего глюкокортикостероиды, быстро уменьшить дозу препарата, могут развиваться признаки надпочечниковой недостаточности, артериальная гипотензия, смерть.

В некоторых случаях симптомы отмены могут быть аналогичны симптомам и признакам обострения или рецидива заболевания, по поводу которого пациент получал лечение.

При развитии тяжелых нежелательных явлений лечение должно быть прекращено.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

4.9 Передозировка

Существуют редкие сообщения о случаях острой передозировки или смерти из-за острой передозировки. Передозировка обычно проявляется только через несколько недель применения чрезмерных доз и может вызвать большинство из нежелательных эффектов, указанных в разделе 4.8., прежде всего синдром Кушинга.

Известного специфического антидота нет. Лечение поддерживающее и симптоматическое. Гемодиализ не эффективен для ускорения выведения дексаметазона из организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Кортикостероиды для системного применения глюкокортикоиды. Код АТХ: [H02AB02].

17.01.2023	МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
------------	---



709 - 2020

Механизм действия

Дексаметазон является синтетическим гормоном коры надпочечников (кортикостероид) с глюкокортикоидной активностью. Он обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, а также влияет на метаболизм, гомеостаз глюкозы и (посредством отрицательного эффекта обратной связи) секрецию гипоталамического релизинг - гормона и адренкортикотропного гормона аденогипофиза.

До конца действие глюкокортикоидов еще не выяснено. В настоящее время имеется достаточно доказательств о механизме действия глюкокортикоидов на клеточном уровне. В цитоплазме клеток существует две четко определенные рецепторные системы. Через глюкокортикоидные рецепторы кортикостероиды регулируют противовоспалительный и иммуносупрессивные эффекты и гомеостаз глюкозы; через минералокортикоидные рецепторы регулируют обмен натрия и калия, электролитный и водный баланс.

Глюкокортикоиды являются жирорастворимыми веществами и поэтому легко проникают в клетки-мишени через клеточные мембраны. Связывание гормона с рецептором вызывает конформационные изменения рецептора и повышает его сродство к ДНК. Комплекс гормон-рецептор проникает в ядро клетки и связывается с регуляторным участком молекулы ДНК, также известным как элемент глюкокортикоидного ответа (GRE). Активированный рецептор связывается с GRE или специфическими генами и регулирует транскрипцию матричной РНК (мРНК) (может ее усиливать или подавлять). Вновь образованная мРНК транспортируется к рибосомам, которые затем участвуют в образовании новых белков. В зависимости от типа клеток-мишеней и процессов, образование новых белков может как усиливаться (например, синтез тирозин-трансаминазы в клетках печени), так и подавляться (например, синтез IL в лимфоцитах). Поскольку рецепторы к глюкокортикоидам обнаруживаются во всех тканях, то реализация их действия осуществляется в большинстве клеток организма.

Влияние на метаболизм и гомеостаз глюкозы: дексаметазон, наряду с инсулином, глюкагоном и катехоламинами, регулирует накопление и расход энергии. В печени он стимулирует образование глюкозы из пирувата и аминокислот и образовании гликогена. В периферических тканях, в частности, в мышцах, уменьшает потребление глюкозы и мобилизует аминокислоты (из белков), которые являются субстратом глюконеогенеза в печени. Непосредственные эффекты на метаболизм жиров проявляются центральным перераспределением жировой ткани и усилением липолиза в ответ на воздействие катехоламинов.

Через рецепторы в проксимальных канальцах почек дексаметазон стимулирует почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, подавляет образование и секрецию вазопрессина и улучшает способность почек экскретировать кислоты.

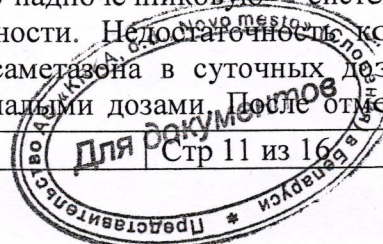
Посредством увеличения количества и сродства к β -адренергическим рецепторам, которые передают положительные инотропные эффекты катехоламинов, дексаметазон непосредственно увеличивает сердечную сократимость и периферический сосудистый тонус.

В высоких дозах дексаметазон подавляет продукцию фибробластами коллагена I и III, а также гликозаминогликанов; за счет угнетения образования внеклеточного коллагена и матрикса замедляют заживление ран. Длительный прием высоких доз вызывает прогрессирующую резорбцию костной ткани как опосредованный эффект, и непосредственно уменьшает ее образование (стимулирует секрецию паратгормона и подавляет секрецию кальцитонина). Кроме этого, он приводит к отрицательному балансу кальция – уменьшает всасывание кальция в кишечнике и усиливает его выведение почками. Обычно это приводит к вторичному гиперпаратиреозу и фосфатурии.

Действие на гипоталамус и гипофиз: дексаметазон оказывает в 30 раз более выраженное действие, чем эндогенный кортизол. Поэтому он является более мощным ингибитором секреции кортикотропин-релизинг-фактора (КРФ) и адренкортикотропного гормона (АКТГ). В фармакологических дозах угнетает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, способствует развитию вторичной надпочечниковой недостаточности. Недостаточность коры надпочечников может развиваться уже на 5-7 день введения дексаметазона в суточных дозах, эквивалентных 20-30 мг преднизона или через 30 дней терапии малыми дозами. После отмены

17.01.2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



короткого курса терапии (до 5 дней) высокими дозами, функция коры надпочечников может восстановиться через одну неделю; после длительного курса нормализация наступает позже, обычно этот процесс занимает до 1 года. У некоторых пациентов может развиваться необратимая атрофия коры надпочечников.

Противовоспалительное и иммуносупрессивное действие глюкокортикостероидов связано с их молекулярными и биохимическими эффектами. Молекулярный противовоспалительный эффект является результатом взаимодействия глюкокортикоидов с глюкокортикоидными рецепторами и изменения экспрессии ряда генов, регулирующих образование множества информационных молекул, белков и ферментов, принимающих участие в процессе воспаления. Биохимические противовоспалительные эффекты глюкокортикоидов являются результатом блокирования образования и функции гуморальных медиаторов воспаления: простагландинов, тромбоксанов, цитокинов и лейкотриенов. Дексаметазон уменьшает образование лейкотриенов путем снижения высвобождения арахидоновой кислоты из клеточных фосфолипидов, что является результатом подавления активности фосфолипазы A₂. Действие на фосфолипазу опосредованно повышением концентрации липокортина (макрокортина), который является ингибитором фосфолипазы A₂. Подавляющее действие дексаметазона на синтез простагландинов и тромбоксана является результатом снижения синтеза специфической мДНК, кодирующей образования циклооксигеназы. Кроме того, благодаря увеличению концентрации липокортина, дексаметазон также подавляет образование ПАФ. Другие биохимические противовоспалительные эффекты включают снижение образования TNF и IL-1.

Испытание RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY рандомизированная оценка терапии КОВИД-19)¹ - это инициированное исследователем индивидуальное рандомизированное контролируемое открытое исследование с адаптивной платформой для оценки эффектов потенциальных методов лечения пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Исследование проводилось в 176 больничных организациях Соединенного Королевства.

Было рандомизировано 6425 пациентов, которые получали либо дексаметазон (2104 пациента), либо стандартное лечение (4321 пациент). 89% пациентов имели лабораторно подтвержденную инфекцию SARS-CoV-2.

При рандомизации 16% пациентов проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) или экстракорпоральная мембранная оксигенация, 60% получали только кислород (с неинвазивной вентиляцией или без нее), а 24% не получали ни того, ни другого.

Средний возраст пациентов составил $66,1 \pm 15,7$ лет. 36% пациентов составляли женщины. 24% пациентов имели в анамнезе диабет, 27% - сердечные заболевания и 21% - хронические заболевания легких.

Первичная конечная точка

Смертность через 28 дней была значительно ниже в группе дексаметазона, чем в группе стандартного лечения, летальный исход был у 482 из 2104 пациентов (22,9%) и у 1110 из 4321 пациента (25,7%), соответственно (относительный риск 0,83; 95% доверительный интервал (ДИ), от 0,75 до 0,93; $P < 0,001$).

В группе дексаметазона частота летальных исходов была ниже, чем в группе стандартного лечения, среди пациентов, которым проводилась ИВЛ (29,3% против 41,4%; относительный риск, 0,64; 95% ДИ, 0,51–0,81), а также у пациентов, получавших дополнительно кислород без ИВЛ (23,3% против 26,2%; относительный риск 0,82; 95% ДИ от 0,72 до 0,94).

Явный эффект дексаметазона не наблюдался среди пациентов, которые не получали респираторную поддержку при рандомизации (17,8% против 14,0%; относительный риск 1,19; 95% ДИ от 0,91 до 1,55).

Вторичные конечные точки

Пациенты в группе дексаметазона имели более короткую продолжительность госпитализации, чем пациенты в группе стандартного лечения (медиана, 12 дней по сравнению с 13 днями), и большую вероятность выживания в течение 28 дней (относительный риск, 1,10; 95% ДИ, 1,03 до 1,17).

В соответствии с данными по первичной конечной точке наилучший эффект в отношении выживаемости в течение 28 дней был отмечен среди пациентов, которым проводилась ИВЛ при рандомизации (относительный риск 1,48; 95% ДИ 1,16, 1,90), за которыми следовали пациенты, получавшие

17.01.2023

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 12 из 16

только кислород (относительный риск 1,15; 95 % ДИ 1,06–1,24) и отсутствие положительного эффекта у пациентов, не получавших кислород (относительный риск 0,96; 95% ДИ 0,85–1,08).

Исход	Дексаметазон (N = 2104)	Стандартное лечение (n = 4321)	Относительный риск (95 % ДИ)* количество / общее количество пациентов (%)
Первичный исход			
Смертность через 28 дней	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Вторичные исходы			
Выписка из госпиталя через 28 дней	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Искусственная вентиляция легких или смерть†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84–1,01)
Искусственная вентиляция легких	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62–0,95)
Смерть	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

* Относительные риски были рассчитаны для возраста с учетом исходов 28-дневной смертности и выпискам из госпиталя. Относительные риски были рассчитаны для возраста с учетом исходов искусственной вентиляции легких или смерти и их подкомпонентов.

† Исключенные из этой категории – это пациенты, которые были на искусственной вентиляции легких при рандомизации.

Безопасность

Было отмечено четыре серьезных нежелательных явления (СНЯ), связанных с исследуемым лечением: два СНЯ гипергликемии, одно СНЯ стероид-индуцированного психоза и одно СНЯ - кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Все события разрешены.

Анализ подгрупп

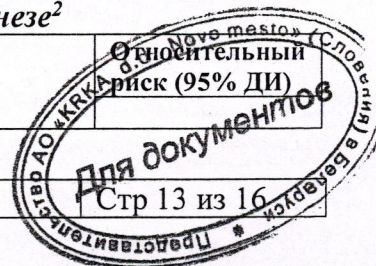
Распределение влияния ДЕКСАМЕТАЗОНА на 28-дневную смертность по возрасту и респираторной поддержке при рандомизации²

	Дексаметазон	Стандартное лечение		Относительный риск (95% ДИ)
Без кислорода ($\chi^2 = 0.70$; $p = 0.40$)				
<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)
Промежуточно	89/501 (17.8%)	145/1034 (14.0%)		1.19 (0.91-1.55)
Только кислород ($\chi^2 = 2.54$; $p = 0.11$)				
<70	53/675 (7.9%)	193/1473 (13.1%)		0.58 (0.43-0.78)
≥70 <80	104/306 (34.0%)	178/531 (33.5%)		0.98 (0.77-1.25)
≥80	141/298 (47.3%)	311/600 (51.8%)		0.85 (0.70-1.04)
Промежуточно	298/1279 (23.3%)	682/2604 (26.2%)		0.82 (0.72-0.94)
ИВЛ ($\chi^2 = 0.28$; $p = 0.60$)				
<70	66/269 (24.5%)	217/569 (38.1%)		0.61 (0.46-0.81)
≥70 <80	26/49 (53.1%)	58/104 (55.8%)		0.85 (0.53-1.34)
≥80	3/6 (50.0%)	8/10 (80.0%)		0.39 (0.10-1.47)
Промежуточно	95/324 (29.3%)	283/683 (41.4%)		0.64 (0.51-0.81)
Все участники	482/2104 (22.9%)	1110/4321 (25.7%)		0.83 (0.75-0.93) $p < 0.001$
			Дексаметазон Лучше	Стандартное лечение лучше

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

Распределение влияния ДЕКСАМЕТАЗОНА на 28-дневную смертность по респираторной поддержке при рандомизации и по хроническим заболеваниям в анамнезе²

	Дексаметазон	Стандартное лечение	Относительный риск (95% ДИ)
Без кислорода ($\chi^2 = 0.08$; $p = 0.78$)			



17.01.2023

МІНІСТЭРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Первичное заболевание	65/313 (20.8%)	100/598 (16.7%)	1,22 (0,89–1,66)
Не первичное заболевание	24/188 (12.8%)	45/436 (10.3%)	1,12 (0,68–1,83)
Промежуточно	89/501 (17.8%)	145/1034 (14.0%)	1.19 (0.91-1.55)
Только кислород ($\chi^2=2.05$; $p=0.15$)			
Первичное заболевание	221/702 (31.5%)	481/1473 (32.7%)	0,88 (0,75–1,03)
Не первичное заболевание	77/577 (13.3%)	201/1131 (17.8%)	0,70 (0,54–0,91)
Промежуточно	298/1279 (23.3%)	682/2604 (26.2%)	0.82 (0.72-0.94)
ИВЛ ($\chi^2=1.52$; $p=0.22$)			
Первичное заболевание	51/159 (32.1 %)	150/346 (43.4 %)	0,75 (0,54–1,02)
Не первичное заболевание	44/165 (26.7 %)	133/337 (39.5 %)	0,56 (0,40–0,78)
Промежуточно	95/324 (29.3 %)	283/683 (41.4%)	0.64 (0.51-0.81)
Все участники	482/2104 (22.9%)	1110/4321 (25.7%)	0.83 (0.75-0.93) $p < 0.001$
		Дексаметазон лучше	Стандартное лечение лучше

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

¹ www.recoverytrial.net

² (Источник: 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>)

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После внутривенного применения дексаметазон фосфат достигает пика концентрации в плазме уже через 5 мин и через один час после внутримышечной инъекции. После местного применения в виде инъекции в сустав или мягкие ткани (раны), абсорбция несколько ниже, чем после внутримышечного введения. После внутривенного применения начало действия происходит быстро; после внутримышечного применения клинический эффект достигается через 8 часов. Действие сохраняется в течение длительного времени: 17 – 28 дней после внутримышечного применения, и 3 дня - 3 недели после местного применения. Биологический период полувыведения дексаметазона составляет 24-72 часа. В плазме и в синовиальной жидкости дексаметазона фосфат быстро превращается в дексаметазон.

Распределение

Примерно 77% дексаметазона связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином. Лишь незначительное количество дексаметазона связывается с неальбуминовыми белками. Так как дексаметазон жирорастворимое вещество, он может проникать во вне- и внутриклеточное пространство.

Метаболизм

В центральной нервной системе (гипоталамус, гипофиз) его эффекты обусловлены связыванием с мембранными рецепторами. В периферических тканях связывается с цитоплазматическими рецепторами. Распад происходит в месте его действия, т.е. в клетке.

В основном препарат подвергается метаболизму в печени, но также метаболизируется в почках и других тканях.

Выведение

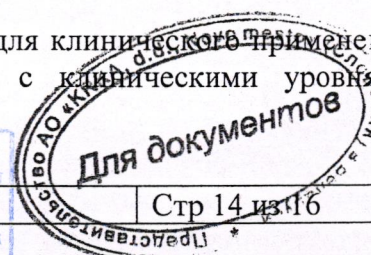
Выводится главным образом с мочой.

5.3 Данные доклинической безопасности

Нежелательные реакции дексаметазона с возможной значимостью для клинического применения наблюдались у животных при уровнях воздействия, сходных с клиническими уровнями воздействия.

17.01.2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Стр 14 из 16

Исследования острой токсичности показали низкую токсичность дексаметазона после перорального введения: значения LD_{50} составляли > 3 г/кг у крыс и 6,5 г/кг у мышей. Значения LD_{50} при внутрибрюшинном и внутривенном введении у крыс составляли 54 мг/кг и > 64 мг/кг соответственно, тогда как LD_{50} при внутрибрюшинном введении у мышей составлял 410 мг/кг. Подкожное введение дексаметазона у мышей, крыс и кроликов давало значения LD_{50} 4400 мг/кг, 14 мг/кг и 7 мг/кг соответственно. Клинические признаки токсичности после однократной дозы дексаметазона включали слезотечение, повышенную двигательную активность, диарею, потерю веса, тремор и судороги. Повторное введение дексаметазона у крыс приводило к уменьшению роста тела, изменению селезенки и веса тимуса, изменениям в крови, тогда как у кроликов вызывало некроз печени. Дексаметазон индуцировал гипертрофию миокарда у новорожденных крыс.

FDA классифицирует дексаметазон как категорию C для беременных женщин. Было показано, что препарат увеличивает частоту врожденных дефектов у многих экспериментальных видов животных. Исследования тератогенности выявили черепно-лицевые пороки развития, сердечные дефекты, расщелину неба, снижение веса плода, иммунодефицит, внезародышевые структуры. В исследованиях на животных расщелина неба наблюдалась у крыс, мышей, хомяков, кроликов, собак и приматов; но не наблюдалась у лошадей и овец. В некоторых случаях эти отклонения сочетались с дефектами центральной нервной системы и сердца. У приматов применение приводило к воздействию на мозг. Более того, могла быть задержка внутриутробного развития. Все эти эффекты наблюдались при введении высоких доз.

Оценка генотоксичности дексаметазона с использованием анализов *in vitro* и *in vivo* показала, что препарат способен воздействовать на генетический материал; однако анализ Эймса для обнаружения мутагенного потенциала был отрицательным.

Результаты индивидуальных доклинических исследований показывают, что дексаметазон ингибирует рост раковых клеток и ангиогенез.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: глицерол, динатрия эдетат, динатрия фосфат дигидрат, вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

Препарат не следует смешивать с другими препаратами, кроме тех, которые указаны в разделе 4.2. При смешивании дексаметазона с хлорпромазином, дифенгидраминам, доксапрамом, доксорубицином, даунорубицином, идарубицином, гидроморфоном, ондансетроном, прохлорперазином, нитратом галлия и ванкомицином образуется осадок.

Приблизительно 16% дексаметазона растворяется в 2,5% растворе глюкозы и 0,9% растворе NaCl с амикацином.

Некоторые лекарственные средства, например, лоразепам следует смешивать с дексаметазоном в стеклянных бутылках, а не в пластиковых пакетах (концентрация лоразепама при хранении раствора в поливинилхлоридных пакетах при комнатной температуре в течение 3-4 часов падает ниже 90%).

При смешивании с дексаметазоном некоторые лекарственные средства, например, метараминол, в течение 24 часов развивают так называемую «медленно развивающуюся несовместимость». Дексаметазон и гликопирролат: конечный pH раствора составляет 6,4, что выходит за пределы стабильности.

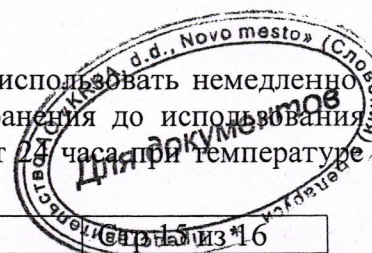
6.3 Срок годности

5 лет

С микробиологической точки зрения лекарственное средство следует использовать немедленно. Если препарат не использовался немедленно, то время и условия хранения до использования являются ответственностью пользователя и, как правило, не превышает 24 часа при температуре

17.01.2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



от 2 до 8 °С, кроме случаев, когда приготовление раствора проводилось в контролируемых и утвержденных асептических условиях.

НД РБ

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре до 25 °С в недоступном для детей месте.

709 - 2020

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

25 ампул (5 блистеров по 5 ампул) в картонной коробке совместно с листком-вкладышем. На ампулы янтарного цвета нанесены точка белого цвета и над ней кольцо зеленого цвета.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Дексаметазон следует вводить внутривенно, путем инфузии с глюкозой или физиологическим раствором. Препарат может быть использован если раствор прозрачный и не содержит видимых частиц. Перед использованием контейнер должен быть проверен на наличие признаков повреждения, и не должно быть никаких видимых признаков загрязнения. Продукт предназначен только для одноразового использования.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Представитель держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь

Представительство Акционерного Общества «KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D. D., NOVO MESTO» (Республика Словения) в Республике Беларусь: ул. Филимонова 25Г, офис 315, 220114, г. Минск, Республика Беларусь, Тел/факс: +375 740 740 9230, E-mail: info.by@krka.biz.

