

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**Дексаметазон** таблетки 0,5 мг*Dexamethasone***2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

1 таблетка содержит 0,5 мг дексаметазона.

Вспомогательные вещества с известным действием:

1 таблетка содержит 40,38 мг лактозы.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые таблетки со скошенными краями, белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению***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:

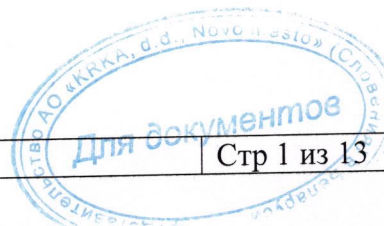
- ревматоидный артрит (включая ювенильный хронический артрит) и внесуставные поражения при ревматоидном артрите (легкие, сердце, глаза, кожный васкулит) в качестве переходной терапии в течение времени, когда основная терапия еще не эффективна, а также терапии пациентов, у которых нестероидные противовоспалительные препараты оказывают неудовлетворительное обезболивающее и противовоспалительное действие.

Системные заболевания соединительной ткани, васкулиты и амилоидоз (вспомогательное и симптоматическое лечение при определенных условиях, возникающих в ходе основного заболевания):

- Системная красная волчанка (лечение полисерозита и нарушений функций внутренних органов).
- Синдром Шегрена (лечение нарушений со стороны почек, легких и головного мозга).
- Системный склероз (лечение миозитов, перикардита и альвеолита).
- Полимиозит, дерматомиозит.
- Системный васкулит.
- Амилоидоз (заместительная терапия при надпочечниковой недостаточности).

Кожные заболевания:

- Пузырчатка.
- Буллезный герпетиформный дерматит.
- Эксфолиативный дерматит.
- Экссудативная эритема (тяжелые формы).
- Узловая эритема.
- Себорейный дерматит (тяжелые формы).
- Псориаз (тяжелые формы).



7725 -2020

- Экзема (тяжелые формы)
- Крапивница (при отсутствии улучшения при стандартном лечении).
- Фунгоидные микозы.
- Склеродермия.
- Отек Квинке.

Аллергические заболевания (не реагирующие на стандартную терапию):

- 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.

Желудочно-кишечные расстройства:

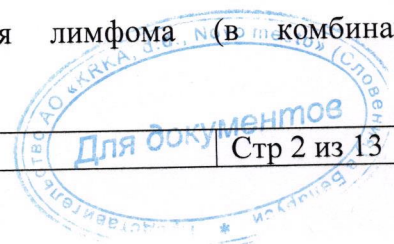
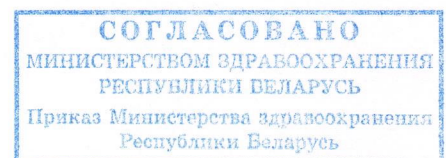
- Неспецифический язвенный колит (тяжелые обострения).
- Болезнь Крона (тяжелые обострения).
- Хронический аутоиммунный гепатит.
- Реакции отторжения после трансплантации печени.

Болезни органов дыхания:

- Острый токсический бронхит.
- Хронический бронхит.
- Аллергический бронхолегочной аспергиллез.
- Экзогенный аллергический альвеолит.
- Идиопатический фиброзирующий альвеолит.
- Саркоидоз.
- Эозинофильный инфильтрат.
- Фульминантный или диссеминированный туберкулез легких (в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией).
- Туберкулезный плеврит (в сочетании с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией).
- Плеврит при системных заболеваниях соединительной ткани.
- Легочной васкулит.
- Бериллиоз (гранулематозное воспаление).
- Облитерирующий бронхит вследствие отравления токсичными газами.
- Лучевая или аспирационная пневмония.

Заболевания крови:

- Врожденная или приобретенная апластическая анемия.
- Аутоиммунная гемолитическая анемия.
- Вторичные тромбоцитопении у взрослых.
- Эритробластопения.
- Острый лимфобластный лейкоз (индукционная терапия).
- Миелодиспластический синдром.
- Ангиоиммунобластная злокачественная Т-клеточная лимфома (в комбинации с цитостатиками).
- Плазмоцитома (в комбинации с цитостатиками).



- Анемия после миелофиброза с миелоидной метаплазией или лимфоплазматоидной иммуноцитомы.
- Системный гистиоцитоз (системный процесс).

Заболевания почек:

- Первичный и вторичный гломерулонефрит (синдром Гудпасчера).
- Поражения почек при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, синдром Шегрена).
- Системные васкулиты (обычно в сочетании с циклофосфамидом).
 - o Гломерулонефрит при узелковом полиартериите.
 - o Синдром Чарга-Штраусса.
 - o Гранулематоз Вегенера.
 - o Геморрагический васкулит.
 - o Смешанная криоглобулинемия.
 - o Поражение почек при артериите Такаясу.
- Интерстициальный нефрит.
- 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 лейкемии 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, трепанация черепа или черепно-мозговых травм.

Другие показания:

- Туберкулезный менингит с субарахноидальной блокадой (в сочетании с адекватной противотуберкулезной терапией).
- Трихинеллез с неврологическими или миокардиальными проявлениями.
- Диагностическое тестирование адренкортикальной гиперфункции.

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.

Лечение

Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 0,5 мг – 9 мг в день. Обычная поддерживающая доза составляет 0,5 мг – 3 мг в день. Суточная доза может быть разделена на 2-4 приема.

Начальная доза дексаметазона принимается до достижения клинического ответа, затем дозировку 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.

Пациенты старше 65 лет, пациенты с заболеваниями почек и печени

Пациентам старше 65 лет и пациентам с заболеваниями почек и печени назначение препарата рекомендуется с особой осторожностью и последующим тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 4.4).

Дети

Рекомендуемая доза для приема внутрь при заместительной терапии составляет 0,02 мг/кг массы тела или 0,67 мг/м² поверхности тела, разделенная на три приема; для других показаний

рекомендуемая доза составляет 0,08 мг – 0,3 мг/кг массы тела или 2,5 мг – 10 мг/м² поверхности тела, разделенная на три или четыре приема.

Для доз, которые не могут быть достигнуты этой лекарственной формой (дозировкой), доступны другие формы препарата.

Диагностические пробы при гиперфункции коры надпочечников

Короткий 1-мг дексаметазоновый тест: 1 мг дексаметазона внутрь в 23.00; забор крови для определения кортизола сыворотки 8.00 на следующий день.

Специальный 2-дневный тест с 2 мг дексаметазона: 2 мг дексаметазона внутрь каждые 6 ч в течение 2 дней; собирается суточная моча для определения концентрации 17-гидроксикортикостероидов.

Эквивалентные дозы кортикостероидов

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

Способ применения

Во время длительного приема внутрь высоких доз рекомендуется принимать дексаметазон с пищей, а между приемами пищи принимать антациды.

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.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

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 у пациентов с язвенным колитом.

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Показ Министрства здравоохранения
Республики Беларусь

Для докумен

7725 - 2020

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 и двенадцатиперстной кишки, 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.

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

Действие глюкокортикоидов усиливается у пациентов с циррозом печени или гипотиреозом.

Кортикостероиды могут влиять на результаты аллергических кожных тестов. Они также могут повлиять на тетразолиевый тест на бактериальные инфекции и привести к ложноотрицательным результатам.

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

Пациенты и/или лица, осуществляющие уход, должны быть предупреждены о том, что при применении системных стероидов могут возникнуть потенциально серьезные психические побочные реакции (см. раздел 4.8). Психические изменения проявляются в различных формах, наиболее распространенной из которых является эйфория. Депрессия, психотические реакции и суицидальные тенденции также могут иметь место. Симптомы обычно появляются в течение нескольких дней или недель после начала лечения. Риски могут быть выше при высоких дозах/системном воздействии, хотя уровни доз не позволяют прогнозировать начало, тип, тяжесть или продолжительность реакции. Большинство реакций исчезает после снижения дозы или отмены препарата, хотя может потребоваться специальное лечение.

Применение дексаметазона может привести к возникновению серьезных анафилактических реакций.

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

17.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 5 из 13

7725 - 2020

Сообщалось о 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.

Пожилые пациенты

Поскольку пожилые пациенты подвержены повышенному риску остеопороза, следует тщательно взвесить соотношение пользы и риска прежде, чем начать лечение дексаметазоном.

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

Дексаметазон содержит лактозу. Пациенты с редким наследственным нарушением переносимости галактозы, лактозной недостаточностью и нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать этот препарат.

Использование дексаметазона может привести к положительным результатам при допинг-контроле.

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 аминглутетимид); 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.

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

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

За счет ингибирования фермента CYP 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 CYP 3A, включая кобицистат-содержащие препараты, повысит риск системных побочных эффектов. Данных комбинаций следует избегать, если польза не превышает повышенный риск возникновения системных побочных эффектов кортикостероидов, и в этом случае пациентов следует наблюдать на предмет возникновения побочных эффектов системных кортикостероидов.

Дексаметазон снижает терапевтический эффект гипогликемических препаратов, антигипертензивных препаратов, пазиквантела и натрийуретиков (дозировка этих препаратов

17.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм здравоохранения
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 6 из 13

должна увеличиваться), но он потенцирует активность гепарина, альбендазола и калийсберегающих диуретиков (при необходимости дозировка 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 побочных эффектов.

Во время родов противопоказано совместное применение ритодрина и дексаметазона, поскольку это может привести к смерти матери по причине отека легких (см. раздел 4.3).

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-гидрокситриптамиин рецепторов типа 3, такие как ондансетрон или гранисетрон) является эффективным для профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией (цисплатин, циклофосфамид, метотрексат, флуороурацил).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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 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 глюкокортикоидов 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 глюкокортикоидов во время родов женщинам, которые принимали кортикостероиды во время беременности. Когда родоразрешение затягивается

17.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 7 из 13

или планируется кесарево сечение, в данный период рекомендовано внутривенное введение 100 мг гидрокортизона каждый 8 часов.

Лактация

В небольших количествах глюкокортикоиды 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.

Фертильность

Дексаметазон уменьшает биосинтез тестостерона и эндогенную секрецию адренокортикотропного гормона, что влияет на сперматогенез и овариальный цикл.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8 Нежелательные реакции

Побочные эффекты, возникающие при лечении кларитромицином, 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).

В пределах каждой группы побочные эффекты препарата представлены в порядке уменьшения значимости.

Частота нежелательных эффектов зависит от дозы и продолжительности лечения.

Побочные эффекты, связанные с кратковременным лечением дексаметазоном, включают:

Со стороны иммунной системы

- нечастые: реакции повышенной чувствительности.

Со стороны эндокринной системы

- частые: транзиторная надпочечниковая недостаточность, нарушение толерантности к глюкозе.

Нарушения метаболизма и питания

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

Психиатрические нарушения

- частые: психические нарушения.

Со стороны пищеварительной системы

- нечастые: пептические язвы и острый панкреатит.

Побочные эффекты, 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.

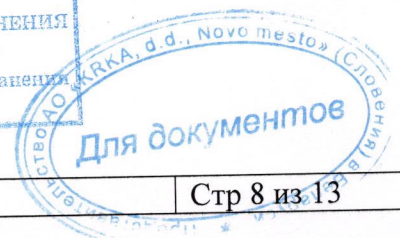
Нарушения метаболизма и питания

- частые: верхний тип ожирения.

Нарушения со стороны органа зрения

- нечастые: катаракта, глаукома.
- частота неизвестна: хориоретинопатия.

Со стороны сосудистой системы



- нечастые: артериальная гипертензия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

- частые: эритема, истончение и хрупкость кожи.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

- частые: атрофия мышц, остеопороз,

- нечастые: асептический некроз костей.

Могут возникнуть также и следующие побочные эффекты, 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, отек Квинке, бронхоспазм, анафилактические реакции.

Со стороны сердца

- очень редкие: полифокальные желудочковые экстрасистолы, преходящая брадикардия, сердечная недостаточность, разрыв миокарда после недавно перенесенного острого инфаркта.

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 Иценко-Кушинга, нарушение регулярности менструального цикла, гирсутизм.

Нарушения метаболизма и питания

- редко: 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.

Со стороны пищеварительной системы

- нечастые: тошнота, язва желудка или двенадцатиперстной 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),

- частота неизвестна: икота.

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).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

- частые: замедленное заживление 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

17.01.2023

СОГЛАСОВАНО

Стр 9 из 13

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- нечастые: повышение внутриглазного давления,
 - очень редко: экзофтальм.
 - частота неизвестна: 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.

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.

Однократный прием большого количества таблеток не приводит к клинически значимой интоксикации.

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].

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 аденокортикотропного 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

7725 - 2020

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). 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-рилизинг-фактора (КРФ) и адренокортикотропного 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 преднизолона или через 30 дней терапии малыми дозами. После отмены 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.

17.01.2023

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 11 из 13

7725 - 2020

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.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь дексаметазон быстро и полностью всасывается. Биодоступность таблеток дексаметазона составляет 80 % (в литературе можно найти разные данные по биодоступности, варьирующиеся с 53 % до 112 %). После приема внутрь максимальная концентрация в плазме и максимальный эффект достигаются через 1-2 часа; после однократного приема действие сохраняется приблизительно 2,75 дня.

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.

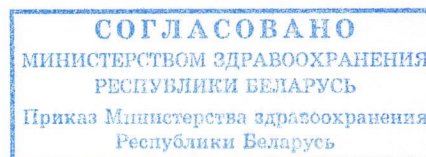
Метаболизм

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

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

Исследования острой токсичности показали низкую токсичность дексаметазона после перорального введения: значения LD₅₀ составляли > 3 г/кг у крыс и 6,5 г/кг у мышей. Значения LD₅₀ при внутрибрюшинном и внутривенном введении у крыс составляли 54 мг/кг и > 64 мг/кг соответственно, тогда как LD₅₀ при внутрибрюшинном введении у мышей составлял 410 мг/кг. Подкожное введение дексаметазона у мышей, крыс и кроликов давало значения LD₅₀ 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.

7725 - 2020

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.

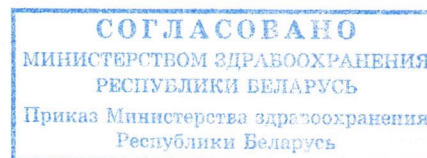
6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, крахмал прежелатинизированный (изготовлен из кукурузного крахмала), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

6.2 Несовместимость

Не применимо.



6.3 Срок годности

3 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от света и влаги. Не требуется особых температурных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток в блистере (ОПА/А1/ПВХ-А1 фольга). 1, 5, 6 или 9 блистеров с листком-вкладышем в картонной коробке.

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.

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: 220114, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315. Тел/факс +3757407409230. E-mail: info.by@krka.biz.

