

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dexamethasone Krka 4 mg/ml injekční/infuzní roztok
Dexamethasone Krka 8 mg/2 ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule s 1 ml roztoku obsahuje dexamethasoni phosphas 4 mg (ve formě dexamethasoni natrii phosphas).

Jedna ampule se 2 ml roztoku obsahuje dexamethasoni phosphas 8 mg (ve formě dexamethasoni natrii phosphas).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna ampule s 1 ml roztoku obsahuje přibližně 3 mg sodíku.

Jedna ampule se 2 ml roztoku obsahuje přibližně 6 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok (injekce/infuze)

Injekční/infuzní roztok je čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok, prakticky bez částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Systémové podání:

- edém mozku způsobený mozkovým tumorem, neurochirurgickým výkonem, cerebrálním abscesem, bakteriální meningitidou (např. tuberkulóza, tyfus, brucelóza)
- posttraumatický šok/profylaxe posttraumatického plicního syndromu
- závažný akutní astmatický záchvat
- parenterální počáteční léčba rozsáhlých, akutních a závažných kožních onemocnění, jako je erythrodermie, pemphigus vulgaris, akutní ekzém
- parenterální počáteční léčba autoimunitních onemocnění, jako je systémový lupus erythematodes (zejména viscerální formy)
- těžká progresivní forma aktivní revmatoidní artritidy, např. rychle postupující destruktivní formy a/nebo s extraartikulární projev
- paliativní léčba zhoubných nádorů
- profylaxe a léčba pooperačního zvracení nebo zvracení vyvolaného cytostatiky, v rámci antiemetické léčby
- léčba onemocnění COVID-19 u dospělých a dospívajících pacientů (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg), kteří vyžadují podpůrnou kyslíkovou terapii.

Lokální podání:

- Intraartikulární injekce: přetrvávající zánět jednoho nebo několika kloubů po léčbě chronických

zánětlivých onemocnění kloubů, aktivované osteoartrózy, akutní formy humeroskapulární periartropatie.

- Infiltrační terapie (je-li přísně indikována): nebakteriální tendovaginitida a burzitida, periartropatie, inzerční tendinopatie
- Oftalmologie: subkonjunktivální podání u neinfekční keratokonjunktivitidy, skleritidy (s výjimkou nekrotizující skleritidy), přední a střední uveitidy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování závisí na povaze a závažnosti onemocnění a na individuální odpovědi pacienta na léčbu. Obecně se podávají poměrně vysoké počáteční dávky a mají být výrazně vyšší u akutních závažných forem než u chronických onemocnění.

Není-li předepsáno jinak, platí následující doporučení pro dávkování:

Systémové podání:

- Edém mozku:
Dospělí: v závislosti na příčině a závažnosti, počáteční dávka 8-10 mg (až do 80 mg) intravenózně, následně 16-24 mg (až do 48 mg)/den intravenózně, rozdělené na 3-4 (až na 6) jednotlivé dávky po dobu 4-8 dnů. Při ozařování a při konzervativní léčbě neoperovatelných mozkových nádorů může být zapotřebí dlouhodobé podávání nižších dávek přípravku Dexamethasone Krka.
- Edém mozku způsobený bakteriální meningitidou: 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti každých 6 hodin po dobu 4 dnů, děti: 0,4 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin po dobu 2 dnů, začínající před podáním prvních antibiotik. Závažné případy, toxické stavy (např. tuberkulóza, tyfus; pouze se souběžnou antiinfekční terapií): 4–20 mg/den intravenózně, v jednotlivých případech (např. tyfus) počáteční dávky až do 200 mg.
Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení týkající se vhodného používání kortikoterapie pro adekvátní léčbu infekčních chorob.
- Posttraumatický šok/profylaxe posttraumatického plicního syndromu: zpočátku 40-100 mg (děti 40 mg) intravenózně, opakovaná dávka po 12 hodinách nebo 16–40 mg každých 6 hodin po dobu 2–3 dnů.
- Závažný akutní astmatický záchvat: Dospělí: co nejdříve 8-20 mg intravenózně.
Děti: 0,15-0,3 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně. V případě potřeby se mají dávky opakovat v závislosti na individuální odpovědi a klinických potřebách.
- Akutní kožní onemocnění: V závislosti na povaze a rozsahu onemocnění denní dávky 8-40 mg intravenózně, v těžkých případech až do 100 mg. Následováno léčbou s klesajícími dávkami.
- Aktivní fáze systémových revmatických poruch: systémový lupus erythematoses 6-16 mg/den.
- Aktivní revmatoidní artritida s formou s těžkým progresivním průběhem: u rychlých destruktivních forem 12-16 mg/den, s extraartikulárními projevy 6-12 mg/den.
- Paliativní léčba zhoubných nádorů: zpočátku 8-16 mg/den, při dlouhodobé léčbě 4-12 mg/den.
- Profylaxe a léčba zvracení vyvolaného cytostatiky v rámci antiemetické léčby: 8–20 mg intravenózně před zahájením chemoterapie, pak podle potřeby 4–8 mg jednou až dvakrát denně

po dobu 2–3 dnů (středně emetogenní chemoterapie) nebo až po dobu 3–4 dnů (vysoce emetogenní chemoterapie).

- Profylaxe a léčba pooperačního zvracení: jednorázová dávka 4–8 mg intravenózně před zahájením operace; u dětí starších 2 let: 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti (maximálně do 8 mg).
- Léčba onemocnění COVID-19: Dospělí pacienti 6 mg intravenózně jednou denně po dobu až 10 dní.
Pediatrická populace: U pediatrických pacientů (dospívající od 12 let) je doporučeno podávat 6 mg/dávka intravenózně jednou denně po dobu až 10 dní.
Délka léčby má být upravena dle klinické odpovědi a individuálních požadavků pacienta.
Starší pacienti, pacienti s poruchou funkce ledvin, pacienti s poruchou funkce jater: Úprava dávky není nutná.

Lokální podání:

Lokální infiltrace a injekční terapie se obvykle provádí se 4–8 mg; 2 mg sodné soli dexamethason-fosfátu jsou dostatečné, pokud jsou podány do malých kloubů nebo podá-li se subkonjunktivální injekce.

Způsob podání

Dexamethasone Krka má být podáván pomalou (přes 2-3 minuty trvající) intravenózní injekcí nebo infuzí, ale může být také podán intramuskulárně, pokud se vyskytnou problémy s venózním přístupem a je dostatečný krevní oběh. Dexamethasone Krka lze také podávat infiltrací a intraartikulárně nebo subkonjunktivální injekcí. Délka léčby závisí na indikaci.

U hypotyreózy nebo jaterní cirhózy mohou být postačující nízké dávky nebo může být nutné snížit dávku.

Podání intraartikulární injekcí má být považováno za otevřené kloubní ošetření a má být provedeno za přísných aseptických podmínek. K účinné úlevě od symptomů je obvykle dostačující jedna intraartikulární injekce. Pokud je nutná opakovaná injekce, nemá být podána dříve než po 3–4 týdnech. Na jeden kloub nesmí být použity více než 3–4 injekce. Zejména po opakovaných injekcích je nutné lékařské vyšetření kloubu.

Infiltrace: Oblast s nejvyšší bolestivostí nebo oblast spojení šlachy je infiltrována přípravkem Dexamethasone Krka.

Pozor, nevstříkujte injekci do šlachy! Je třeba se vyhnout častým injekcím a dodržovat přísná aseptická opatření.

V případech, že jsou při dané léčbě vyžadovány vysoké dávky, má se zvážit použití léčivých přípravků s dexamethasonem o vyšší síle/objemu.

Požadavky pro použití

Používejte pouze čiré roztoky. Obsah ampule je určen k jednorázovému použití.

Veškerý zbývající injekční roztok má být zlikvidován.

Informace o kompatibilitě viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Systémová plísňová infekce; systémová infekce, pokud není použita odpovídající antiinfekční terapie.

Intraartikulární injekce je kontraindikována

- pokud je infekce přítomna v léčeném kloubu nebo v jeho bezprostřední blízkosti
- u bakteriální artritidy
- při nestabilitě léčeného kloubu
- při tendenci ke krvácení (spontánně nebo v důsledku antikoagulačních látek)
- při periartikulární kalcifikaci
- u nekrózy avaskulární kosti
- při roztržení šlachy
- u Charcotova kloubu

Pokud je infekce přítomna v oblasti aplikace, je infiltrace bez další kauzální terapie kontraindikována, stejně jako subkonjunktivální podávání u očních chorob způsobených viry, bakteriemi a houbami a při poškození rohovky a vředech.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V ojedinělých případech byly během použití dexamethasonu pozorovány závažné anafylaktické reakce s oběhovým kolapsem, srdeční zástavou, arytmií, bronchospasmem a/nebo hypotenzí nebo hypertenzí.

Léčba přípravkem Dexamethasone Krka může zvyšovat riziko bakteriálních, virových, parazitárních, oportunních a mykotických infekcí v důsledku imunosuprese. Příznaky manifestních nebo rozvíjejících se infekcí mohou být maskovány a stanovení diagnózy je proto obtížné. Latentní infekce včetně tuberkulózy nebo hepatitidy B mohou být reaktivovány.

Pokud se při léčbě přípravkem Dexamethasone Krka objeví mimořádná tělesná zátěž (trauma, operace, porod atd.) může být nutné přechodné zvýšení dávky.

Léčba přípravkem Dexamethasone Krka má být zahájena pouze v případě nejzávažnějších indikací, a pokud je to nutné, má být podávána s cílenou antiinfekční léčbou při následujících onemocněních:

- akutní virové infekce (hepatitida B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, herpetická keratitida)
- HBsAg pozitivní chronická aktivní hepatitida
- asi 8 týdnů před a až 2 týdny po vakcinaci živými vakcínami
- systémové mykózy a parazitózy (např. *Nematoda*)
- u pacientů se suspektní nebo potvrzenou strongyloidózou (napadení hádčátkem střevním), glukokortikoidy mohou vést k aktivaci a masovému šíření těchto parazitů
- poliomyelitida
- lymfadenitida po BCG vakcinaci
- akutní a chronické bakteriální infekce
- při anamnéze tuberkulózy (riziko reaktive) používat pouze při ochranné léčbě tuberkulostatiky

Kromě toho má být léčba přípravkem Dexamethasone Krka zahájena pouze v případě závažných indikací, a pokud je to nutné, má být podávána další specifická léčba při:

- gastrointestinálních vředech
- osteoporóze
- těžké srdeční insuficienci
- obtížně kontrolovatelné hypertenzi
- obtížně kontrolovatelném diabetu mellitu
- psychiatrických poruchách (též v anamnéze), včetně suicidality: doporučuje se neurologické nebo psychiatrické sledování
- glaukomu s úzkým a širokým úhlem: doporučují se oční kontroly a adjuvantní terapie
- vředech či poraněních rohovky: doporučuje se oftalmologické sledování a adjuvantní terapie

Poruchy zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zvaženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Vzhledem k riziku perforace střev má být přípravek Dexamethasone Krka užíván pouze tehdy, pokud jsou k tomu závažné důvody a s odpovídajícím sledováním při:

- těžké ulcerózní kolitidě s rizikem perforace, případně i bez peritoneálního podráždění
- divertikulitidě
- enteroenterostomii (ihned po operaci)

U pacientů léčených vysokými dávkami glukokortikoidů mohou chybět známky peritoneálního podráždění po gastrointestinální perforaci.

Při podávání přípravku Dexamethasone Krka diabetikům je třeba vzít v úvahu možnou vyšší potřebu inzulínu nebo perorálních antidiabetik.

V průběhu léčby přípravkem Dexamethasone Krka je nezbytné pravidelné monitorování krevního tlaku, a to zejména při podávání vyšších dávek a u pacientů s obtížně regulovatelným vysokým krevním tlakem.

Vzhledem k riziku zhoršení mají být pečlivě sledováni pacienti s těžkou srdeční insuficiencí.

U pacientů léčených vysokými dávkami dexamethasonu se může vyskytnout bradykardie.

Mohou se objevit závažné anafylaktické reakce.

Riziko poruch, zánětu a ruptury šlach se zvyšuje u pacientů léčených souběžně fluorochinolony a glukokortikoidy.

Zpočátku může dojít k exacerbaci myasthenia gravis během léčby přípravkem Dexamethasone Krka.

Vakcinace inaktivovanými vakcínami jsou obecně možná. Nicméně se musí zvážit, že imunitní reakce, a tím i úspěch vakcinace může být při vyšších dávkách kortikosteroidů narušen.

Při vysokých dávkách má být monitorován dostatečný příjem draslíku a omezení přísunu sodíku, stejně tak i sérové hladiny draslíku.

Náhlé přerušení léčby po přibližně 10 dnech může vést k exacerbaci nebo relapsu základního onemocnění a akutní insuficienci nadledvin/syndromu z vysazení kortikosteroidů; proto má-li být léčba ukončena, dávka má být snižována pomalu.

Některá virová onemocnění (plané neštovice, spalničky) u pacientů léčených glukokortikoidy mohou být velmi závažná. Imunokompromitovaní pacienti, kteří neprodělali infekce planými neštovicemi nebo spalničkami, jsou obzvláště ohroženi. Pokud tyto pacienti mají kontakt s osobami infikovanými spalničkami nebo planými neštovicemi v průběhu léčby přípravkem Dexamethasone Krka, má být v případě potřeby zavedena preventivní léčba.

U pacientů s onemocněním COVID-19, kteří jsou již léčeni systémovými (perorálními) kortikosteroidy z jiných důvodů (např. pacienti s CHOPN (chronickou obstrukční plicní nemocí)), kteří však nevyžadují podpůrnou kyslíkovou terapii, nemají být systémové kortikosteroidy vysazeny.

Z postmarketingových zkušeností byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome TLS) u pacientů s maligním hematologickým onemocněním po podání dexamethasonu samostatně nebo v kombinaci s jinými cytostatiky. Pacienty s vysokým rizikem TLS, jako jsou pacienti s vysokým proliferačním růstem nádoru, vysokou nádorovou zátěží a vysokou citlivostí na cytostatika, je třeba pečlivě sledovat a přijmout vhodná opatření.

Intravenózní podání má být prováděno pomalou (přes 2–3 minuty trvajících) injekcí, protože pokud se injikuje příliš rychle, může dojít k vedlejším účinkům jako je nepříjemné píchání nebo parestezie.

Dexamethasone Krka je určen ke krátkodobému použití. Při nesprávném dlouhodobém používání je třeba zvážit další varování a bezpečnostní opatření tak, jak se uvádí při dlouhodobém podávání přípravků obsahujících glukokortikoidy.

Při lokálním podání je nutné vzít v úvahu možné systémové nežádoucí účinky a interakce.

Intraartikulární podávání glukokortikoidů do kloubu zvyšuje riziko kloubních infekcí. Dlouhodobé podávání a opakované injekce glukokortikoidů do kloubů nesoucích váhu mohou zhoršit změny kloubů související s opotřebením kloubů. Je to pravděpodobně způsobeno přetížením postižených kloubů po úlevě od bolesti nebo po zmírnění jiných příznaků.

Feochromocytomová krize

Po podání systémových kortikosteroidů byla hlášena feochromocytomová krize, která může být fatální. Kortikosteroidy mohou být podány pacientům se suspektním nebo zjištěným feochromocytomem pouze po náležitém vyhodnocení poměru přínosu a rizika.

Hypertrofická kardiomyopatie

Po systémovém podávání kortikosteroidů včetně dexamethasonu předčasně narozeným dětem byla hlášena hypertrofická kardiomyopatie. Ve většině hlášených případů byla po vysazení léčby reverzibilní. U předčasně narozených dětí léčených systémově podávaným dexamethasonem je třeba provést diagnostické vyhodnocení a sledovat srdeční funkce a struktury (bod 4.8).

Lokální oční použití:

Po intenzivní nebo dlouhodobé kontinuální terapii se může u predisponovaných pacientů, včetně dětí a pacientů léčených inhibitory CYP3A4 (včetně ritonaviru a kobicistatu), objevit Cushingův syndrom a/nebo adrenální suprese související se systémovou absorpcí dexamethasonu podaného do oka (viz bod 4.5). V těchto případech se nemá léčba ukončovat náhle, nýbrž postupným snižováním dávky.

Opatrnost se doporučuje při subkonjunktivním podávání steroidů, protože může být spojeno s potenciálním rizikem ztenčení rohovky nebo skléry.

Pediatrická populace

Předčasně narození novorozenci: Dostupné důkazy naznačují dlouhodobé nežádoucí účinky na vývoj nervového systému po časně léčbě (< 96 hodin po porodu) nedonošených novorozenců s chronickým plicním onemocněním při počátečních dávkách 0,25 mg/kg dvakrát denně.

V růstové fázi dětí je třeba pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby přípravkem Dexamethasone Krka.

Starší pacienti

Vzhledem k tomu, že starší pacienti mají zvýšené riziko osteoporózy, je třeba pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby přípravkem Dexamethasone Krka.

Použití přípravku Dexamethasone Krka může vést k pozitivním výsledkům v dopingových kontrolách.

Pomocné látky

Přípravek Dexamethasone Krka 4 mg/ml injekční/infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 3 mg sodíku v jedné ampulce, což odpovídá 0,15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Dexamethasone Krka 8 mg/2 ml injekční/infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 6 mg sodíku v jedné ampulce, což odpovídá 0,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Estrogeny (např. perorální antikoncepce): Poločas glukokortikoidů může být prodloužen. Proto může být účinek kortikoidů zvýšen.

Léky, které indukují CYP3A4, jako je rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbituráty a primidon: Účinek kortikoidů může být snížen.

Inhibitory CYP3A (včetně ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru a kobicistatu) mohou snížit clearance dexamethasonu vedoucí ke zvýšenému účinku dexamethasonu a adrenální supresi/vzniku Cushingova syndromu. Této kombinace je třeba se vyhnout, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

Efedrin: Metabolismus glukokortikoidů může být urychlen a tím může být snížena jejich účinnost.

ACE inhibitory: Zvýšené riziko změn krevního obrazu.

Srdeční glykosidy: Účinek glykosidů může být zvýšen nedostatkem draslíku.

Saluretika/laxativa: Vylučování draslíku může být zvýšeno.

Antidiabetika: Hypoglykemický účinek může být snížen.

Deriváty kumarinu: Antikoagulační účinek může být snížený nebo zvýšený. Při souběžném podávání může být nutná úprava dávkování antikoagulancia.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), salicyláty a indometacin: Riziko gastrointestinálních vředů a krvácení se zvyšuje.

Nedepolarizující myorelaxancia: Účinky uvolňující svaly mohou trvat déle.

Atropin, další anticholinergika: Při souběžném užívání je možný další nárůst nitroočního tlaku.

Prazikvantel: Kortikosteroidy mohou způsobit pokles koncentrace prazikvantelu v krvi.

Chlorochin, hydroxychlorochin, meflochin: Existuje zvýšené riziko myopatií, kardiomyopatií.

Protirelin: Během podávání protirelinu může být zaznamenána snížená elevace TSH.

Imunosupresivní látky: Zvýšená náchylnost k infekcím a možné zhoršení nebo projevení se latentních infekcí. Navíc pro cyklosporin: Zvyšují se hladiny cyklosporinu v krvi: Existuje zvýšené riziko záchvatů.

Fluorochinolony mohou zvýšit riziko poruch šlach.

Vliv na vyšetřovací metody: Kožní reakce v alergických testech mohou být potlačeny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dexamethason prochází placentou. Během těhotenství, zvláště v prvním trimestru, má být léčivo podáváno pouze po pečlivém posouzení přínosu a rizika.

Při dlouhodobé léčbě glukokortikoidy během těhotenství nelze vyloučit poruchy růstu plodu.

Podávání kortikosteroidů březím zvířatům může způsobit abnormality vývoje plodu včetně rozštěpu patra, retardace růstu uvnitř dělohy a účinků na růst a vývoj mozku. Neexistuje žádný důkaz, že kortikosteroidy vedou ke zvýšenému výskytu vrozených vad, jako je například rozštěp patra/rtu, u člověka (viz bod 5.3).

Pokud se glukokortikoidy podávají na konci těhotenství, existuje riziko atrofie kůry nadledvinek plodu, což může u novorozenců vyžadovat substituční terapii, která musí být pomalu snižována.

Studie prokázaly zvýšené riziko neonatální hypoglykemie po krátkodobém podávání kortikosteroidů včetně dexamethasonu v prenatálním období ženám, kterým hrozí předčasný porod v pozdním stadiu těhotenství.

Kojení

Dexamethason je vylučován do mateřského mléka. Nejsou známy žádné známky poškození dítěte. Nicméně indikační použití léčivé látky musí být v období kojení přísně stanoveno. Pokud onemocní vyžaduje vyšší dávky, má být kojení přerušeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při používání přípravku Dexamethasone Krka nebyl dosud pozorován vliv na změnu pozornosti při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Riziko nežádoucích účinků je při krátkodobé léčbě dexamethasonem nízké s výjimkou parenterální vysokodávkové terapie, při níž se mohou vyskytnout změny v elektrolytech, otoky, zvýšení krevního tlaku, srdeční zástava, poruchy srdečního rytmu nebo konvulze a během krátkodobé léčby se mohou vyskytnout také klinické projevy infekcí. Pozornost má být věnována možným žaludečním a střevním ulceracím (často vyvolaným stresem), protože léčba kortikoidy může snížit jejich příznaky a snížit glukosovou toleranci.

Mohou se objevit následující nežádoucí účinky; jsou velmi závislé na dávce a trvání léčby, takže jejich frekvenci nelze specifikovat:

Infekce a infestace:

Maskování infekcí, projevů a exacerbací virových infekcí, houbových infekcí, bakteriálních, parazitárních a oportunních infekcí, aktivace strongyloidózy (viz bod 4.4).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Středně těžká leukocytóza, lymfocytopenie, eosinopenie, polycytemie.

Poruchy imunitního systému:

Hypersenzitivní reakce (např. léková erupce), závažné anafylaktické reakce, jako je arytmie, bronchospasmus, hypo- nebo hypertenze, cirkulační kolaps, srdeční zástava, oslabení imunitního systému.

Endokrinní poruchy:

Cushingův syndrom (typické příznaky: měsícovitý obličej, obezita v oblasti trupu a pletora), adrenální suprese (viz bod 4.4).

Poruchy metabolismu a výživy:

Retence sodíku s edémem, zvýšené vylučování draslíku (riziko arytmií), zvýšení tělesné hmotnosti, snížená glukosová tolerance, diabetes mellitus, hypercholesterolemie a hypertriglyceridemie, zvýšená chuť k jídlu.

Psychiatrické poruchy:

Deprese, podrážděnost, euforie, zvýšená citlivost, psychózy, mánie, halucinace, emoční labilita, úzkost, poruchy spánku, suicidalita.

Poruchy nervového systému:

Pseudotumor cerebri, manifestace latentní epilepsie, zvýšení náchylnosti k záchvatům při manifestní epilepsii.

Poruchy oka:

Katarakta, především se zadní subkapsulární opacitou, glaukom, zhoršení příznaků spojených s vředem rohovky, zvýšený výskyt virového, houbového a bakteriálního zánětu oka, zhoršení bakteriálního zánětu rohovky, ptóza, mydriáza, chemóza, iatrogenní sklerální perforace, chorioretinopatie. Vzácné případy reverzibilního exoftalmu a po subkonjunktiválním podání také herpes simplex keratitida, perforace rohovky v případech existující keratitidy, rozmazané vidění (viz také bod 4.4).

Srdeční poruchy

Hypertrofičká kardiomyopatie u předčasně narozených dětí (viz bod 4.4).

Cévní poruchy:

Hypertenze, zvýšené riziko aterosklerózy a trombózy, vaskulitida (také jako abstinční syndrom po dlouhodobé léčbě), zvýšená fragilita kapilár.

Gastrointestinální poruchy:

Gastrointestinální vředy, gastrointestinální krvácení, pankreatitida, žaludeční diskomfort, škytavka.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Striae rubra, atrofie, telangiektazie, petechie, ekchymóza, hypertrichóza, steroidní akné, (periorální) dermatitida podobná rosacei, změny pigmentace kůže.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Myopatie, svalová atrofie a slabost, osteoporóza (závislá na dávce, možná i při krátkodobém podávání), aseptická nekróza kostí, poruchy šlach, tendinitida, ruptury šlachy, epidurální lipomatóza, inhibice růstu u dětí.

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Poruchy sekrece pohlavních hormonů (v důsledku toho: nepravidelná menstruace až amenorea, hirsutismus, impotence).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Opožděné hojení ran.

Lokální podání: Zejména při očním použití může dojít k lokálnímu podráždění a nesnášenlivosti (pocit pálení, přetrvávající bolesti). Pokud nejsou kortikoidy pečlivě vstříknuty do kloubní dutiny, nelze v místě vpichu vyloučit atrofii kůže a podkožní tkáně.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Akutní intoxikace dexamethasonem není známa. V případě chronického předávkování lze očekávat zvýšení nežádoucích účinků, zejména účinků endokrinních, metabolických a souvisejících s elektrolyty (viz bod 4.8).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kortikosteroidy pro systémovou aplikaci, glukokortikoidy,
ATC kód: H02AB02.

Dexamethason je monofluorinovaný glukokortikoid s výraznými antialergickými, protizánětlivými a membrány stabilizujícími vlastnostmi a s účinky na metabolismus sacharidů, proteinů a tuků.

Dexamethason má přibližně 7,5krát vyšší glukokortikoidní účinek než prednisolon a ve srovnání s hydrokortizonem je 30krát účinnější, postrádá mineralokortikoidní účinky.

Glukokortikoidy, jako je dexamethason, vykazují své biologické účinky aktivací transkripce genů citlivých na kortikosteroidy. Protizánětlivé, imunosupresivní a antiproliferační účinky jsou způsobeny sníženou tvorbou, uvolňováním a aktivitou zánětlivých mediátorů, inhibicí specifických funkcí a migrace zánětlivých buněk. Navíc může být kortikosteroidy zabráněno účinku senzitivovaných T-lymfocytů a makrofágů na cílové buňky.

Při dlouhodobé léčbě kortikoidy je třeba zvážit možnost indukce přechodné adrenální insuficience. Potlačení osy hypotalamus-hypofýza-nadledvinky závisí také na individuálních faktorech.

Studie RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY)¹ je zkoušejícím iniciovaná, individuálně randomizovaná, kontrolovaná, otevřená, adaptivní klinická studie k posouzení účinků potenciální léčby u pacientů hospitalizovaných s COVID-19.

Studie byla provedena ve 176 nemocnicích ve Velké Británii.

Bylo randomizováno 6 425 pacientů, kteří byli léčeni buď dexamethasonem (2 104 pacientů), nebo samotnou standardní péčí (4 321 pacientů). U 89 % pacientů byla laboratorně potvrzena infekce SARS-CoV-2.

Při randomizaci vyžadovalo 16 % pacientů invazivní mechanickou ventilaci nebo extrakorporální membránovou oxygenaci, 60 % pacientů dostávalo pouze kyslík (s neinvazivní ventilací nebo bez ní) a 24 % pacientů nevyžadovalo nic z výše uvedeného.

Průměrný věk pacientů byl 66,1±15,7 let. 36 % pacientů byly ženy. 24 % pacientů mělo v anamnéze diabetes, 27 % pacientů srdeční onemocnění a 21 % pacientů chronické plicní onemocnění.

¹ www.recoverytrial.net

Primární cílový parametr

Mortalita po 28 dnech byla významně nižší ve skupině pacientů léčených dexamethasonem než ve skupině se standardní péčí, přičemž úmrtí bylo hlášeno u 482 z 2 104 pacientů (22,9 %) a u 1 110 z 4 321 pacientů (25,7 %) (relativní riziko 0,83; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,75 až 0,93; P <0,001).

Ve skupině s dexamethasonem byl výskyt úmrtí nižší než ve skupině se standardní péčí u pacientů vyžadujících invazivní mechanickou ventilaci (29,3 % vs. 41,4 %; relativní riziko 0,64; 95% CI 0,51 až 0,81) a u pacientů s léčbou suplementárním kyslíkem bez invazivní mechanické ventilace (23,3 % vs. 26,2 %; relativní riziko 0,82; 95% CI, 0,72 až 0,94).

U pacientů, kteří při randomizaci nedostávali žádnou respirační podporu, nebyl účinek dexamethasonu zřejmý (17,8 % vs. 14,0 %; relativní riziko 1,19; 95% CI 0,91 až 1,55).

Sekundární cílové parametry

U pacientů ve skupině s dexamethasonem byla kratší doba hospitalizace než u pacientů ve skupině se standardní péčí (medián 12 dnů vs. 13 dnů) a větší pravděpodobnost přežití do 28 dnů (relativní riziko 1,10; 95% CI 1,03 až 1,17).

V souladu s primárním cílovým parametrem byl nevýznamnější účinek na ukončení hospitalizace do 28 dnů pozorován u pacientů, kteří v randomizaci dostávali invazivní mechanickou ventilaci (relativní riziko 1,48; 95% CI 1,16; 1,90), následovaný pacienty dostávajícími pouze kyslík (relativní riziko 1,15; 95 % CI 1,06 - 1,24), přičemž u pacientů bez léčby kyslíkem nebyl pozorován žádný prospěšný efekt (relativní riziko 0,96; 95% CI 0,85 - 1,08).

Cílový parametr	Dexamethason (n=2104)	Standardní péče (n=4321)	Relativní riziko (95% CI)*
	<i>počet pacientů/celkový počet pacientů (%)</i>		
Primární cílový parametr			
Mortalita po 28 dnech	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundární cílový parametr			
Ukončení hospitalizace do 28 dní	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invazivní mechanická ventilace nebo úmrtí ⁺	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invazivní mechanická ventilace	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Úmrtí	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93(0,84-1,03)

*Relativní riziko bylo upraveno podle věku pacientů s ohledem na výsledky mortality a ukončení hospitalizace po 28 dnech, a také pokud jde o výsledek zavedení invazivní mechanické ventilace nebo úmrtí a jeho dílčích komponent.

⁺ Pacienti, kteří již byli na invazivní mechanické ventilaci v okamžiku randomizace, byli z této kategorie vyřazeni.

Bezpečnost

Ve studii se vyskytly čtyři závažné nežádoucí účinky (SAE): dvakrát byla hlášena hyperglykemie, jednou steroidy indukovaná psychóza a jednou o krvácení do horní části gastrointestinálního traktu. Všechny nežádoucí účinky se upravily.

Analýza podskupin

Účinky přiřazené k DEXAMETHASONU v závislosti na 28denní mortalitě podle věku a respirační podpory podávané při randomizaci²

	Dexamethason	Standardní péče		RR (95% C I)
Bez kyslíku ($\chi^2= 0,70$; $p=0,40$)				
<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)
Mezisoučet	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)		1,19 (0,91-1,55)
Pouze kyslík ($\chi^2= 2,54$; $p=0,11$)				
<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)
Mezisoučet	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)		0,82 (0,72-0,94)
Mechanická ventilace ($\chi^2= 0,28$; $p=0,60$)				
<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)
Mezisoučet	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)		0,64 (0,51-0,81)
Všichni účastníci	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)		0,83 (0,75-0,93) p <0,001
Dexamethason			zlepšení	Standardní péče zlepšení

Účinky přiřazené DEXAMETHASONU v závislosti na 28denní mortalitě podle respirační podpory při randomizaci a anamnézy jakéhokoli chronického onemocnění²

	Dexamethason	Standardní péče		RR (95% C I)
Bez kyslíku ($\chi^2= 0,08$; $p=0,78$)				
S předchozím onemocněním	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)		1,22 (0,89-1,66)
Bez předchozího onemocnění	24/188 (12,8 %)	45/436 (10,3 %)		1,12 (0,68-1,83)
Mezisoučet	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)		1,19 (0,91-1,55)
Pouze kyslík ($\chi^2= 2,05$; $p=0,15$)				
S předchozím onemocněním	221/702 (31,5 %)	481/1473 (32,7 %)		0,88 (0,75-1,03)
Bez předchozího onemocnění	77/577 (13,3 %)	201/1131 (17,8 %)		0,70 (0,54-0,91)
Mezisoučet	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)		0,82 (0,72-0,94)
Mechanická ventilace ($\chi^2= 1,52$; $p=0,22$)				
S předchozím onemocněním	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)		0,75 (0,54-1,02)
Bez předchozího onemocnění	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)		0,56 (0,40-0,78)
Mezisoučet	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)		0,64 (0,51-0,81)
Všichni účastníci	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)		

² (zdroj: 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>)

Dexamethason				
			zlepšení	Standardní péče zlepšení

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vazba dexamethasonu na plazmatické albuminy závisí na dávce. Při velmi vysokých dávkách největší část cirkuluje volně v krvi. Při hypoalbuminemii se zvyšuje podíl nevázaného (aktivního) kortikoidu. Čtyři hodiny po intravenózním podání radioaktivně značeného dexamethasonu u lidí je maximální koncentrace dexamethasonu v tekutině asi 1/6 jeho plazmatické koncentrace. Vzhledem k dlouhému biologickému poločasu delšímu než 36 hodin může denní nepřetržité podávání dexamethasonu vést k akumulaci a předávkování.

Průměrný (sérový) poločas eliminace dexamethasonu u dospělých je 250 minut (+ 80 minut). Eliminace je převážně renální ve formě volného dexamethasonového alkoholu. Dexamethason se částečně metabolizuje, metabolity se vylučují jako glukuronáty nebo sulfáty, a to také hlavně ledvinami. Porucha funkce ledvin nemá žádný významný účinek na clearance dexamethasonu. Eliminační poločas je však prodloužen při závažném onemocnění jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na zvířatech byly pozorovány rozštěpy patra u potkanů, myši, křečků, králíků, psů a primátů; nikoli u koní a ovcí. V některých případech byly tyto odchylky kombinovány s poruchami centrálního nervového systému a srdce. U primátů byly po expozici pozorovány účinky v mozku. Navíc může být opožděn intrauterinní růst. Všechny tyto účinky byly pozorovány při vysokých dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dinatrium-edetát
Kreatinin
Natrium-citrát
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při 15 °C – 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob naředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě.

Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho nařazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Dexamethasone Krka 4 mg/ml injekční/infuzní roztok

Ampule jsou označeny bílým bodem a žlutým kroužkem (sklo třídy I, jantarové barvy): 1, 3, 5, 10, 20, 25, 50 nebo 100 ampulí po 1 ml injekčního/infuzního roztoku, balených do blistru (PVC//Al), v krabičce.

Dexamethasone Krka 8 mg/2 ml injekční/infuzní roztok

Ampule jsou označeny bílým bodem a dvěma červenými kroužky (sklo třídy I, jantarové barvy): 1, 3, 5, 10, 20, 25, 50 nebo 100 ampulí po 2 ml injekčního/infuzního roztoku, balených do blistru (PVC//Al), v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Dexamethasone Krka 4 mg/ml injekční/infuzní roztok a Dexamethasone Krka 8 mg/2 ml injekční/infuzní roztok je pokud možno aplikován intravenózní injekcí nebo je vstříknutý do infuzní hadičky. Injekční/infuzní roztok je kompatibilní s následujícími infuzními roztoky (pokaždé 250 a 500 ml) a je určen pro použití do 48 hodin:

- isotonický solný roztok
- Ringerův roztok
- roztok 5% glukosy
- roztok 10% glukosy

Při použití v kombinaci s infuzními roztoky je třeba vzít v úvahu informace každého dodavatele o jejich infuzních roztocích, včetně informací o kompatibilitě, kontraindikacích, nežádoucích účincích a interakcích.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Dexamethasone Krka 4 mg/ml injekční/infuzní roztok: 56/248/18-C

Dexamethasone Krka 8 mg/2 ml injekční/infuzní roztok: 56/249/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 2. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 5. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).