

Sp. zn. sukls279470/2021

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dexamethasone hameln 4 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje dexamethasoni phosphas 4 mg (jako dexamethasoni natrii phosphas).

2 ml roztoku obsahují dexamethasoni phosphas 8 mg (jako dexamethasoni natrii phosphas).

Pomocné látky se známým účinkem

1 ml roztoku obsahuje 20 mg propylenglykolu - viz body 4.2, 4.4, 4.6 a 4.8.

1 ml roztoku obsahuje 0,42 mg sodíku - viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý a bezbarvý roztok bez viditelných částic.

pH 7,5 - 8,7

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Systémové použití

Intravenózní a intramuskulární podání

Dexamethasone hameln je indikován pro systémové podání intravenózní nebo intramuskulární injekcí kde perorální podání není možné nebo vhodné za následujících podmínek:

- edém mozku způsobený mozkovým tumorem, neurochirurgickým zákrokem, mozkovým abscesem, bakteriální meningitidou;
- posttraumatický šok a profylaxe postraumatického plicního syndromu (ARDS);
- léčba onemocnění způsobeného koronavirem 2019 (COVID-19) u dospělých a dospívajících pacientů (ve věku 12 let a starších, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg), kteří vyžadují suplementární oxygenoterapii;
- anafylaktický šok (po předchozí aplikaci adrenalinu);

- 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 erythematosus (zejména viscerální formy);
- těžká progresivní forma aktivní revmatoidní artritidy, např. rychle postupující destruktivní formy a/nebo s extraartikulární projevy;
- závažná infekční onemocnění s toxickými stavy (např. tuberkulóza, tyfus, brucelóza) pouze při souběžné antiinfekční terapii;
- paliativní léčba zhoubných nádorů;
- profylaxe a léčba pooperačního zvracení nebo zvracení vyvolaného cytostatiky, v rámci antiemetické léčby.

Subkutánní podání

- paliativní léčba zhoubných nádorů a prevence a léčba pooperačního zvracení nebo nauzey vyvolané cytostatiky (CINV - chemotherapy-induced nausea and vomiting).

V paliativní péči může být pacientům, kteří dostávají kortikosteroidy perorálně, pro příznaky, jako je únava, anorexie, refrakterní nauzea a zvracení nebo adjuvantní analgezie a symptomatická léčba komprese hrudníku nebo zvýšeného intrakraniálního tlaku, podáván Dexamethasone hameln subkutánně, pokud jiný druh podání není vhodný nebo proveditelný.

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.

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.

Platí následující doporučení pro dávkování:

Systémové použití

Intravenózní a intramuskulární podání

Dospělí:

- Edém mozku
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 hameln.

Edém mozku způsobený bakteriální meningitidou: 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti každých 6 hodin po dobu 4 dnů.

- Posttraumatický šok/profylaxe posttraumatického plicního syndromu (ARDS)
Počáteční dávka 40-100 mg intravenózně, opakovaná dávka po 12 hodinách nebo 16-40 mg každých 6 hodin po dobu 2–3 dnů.
- Léčba onemocnění COVID-19
6 mg 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 a pacienti s poruchou funkce jater - úprava dávky není nutná.
- Anafylaktický šok
40-100 mg intravenózně po předchozí aplikaci adrenalinu. Jednotlivou dávku lze v případě potřeby zopakovat.
- Závažný akutní astmatický záchvat
Co nejdříve 8-20 mg intravenózně. V případě potřeby se mají dávky 8 mg každé 4 hodiny zopakovat. Současné lze intravenózně podat aminofylin.
- Akutní kožní onemocnění
Denní dávky 8-40 mg intravenózně, v individuálních případech až do 100 mg. Následovat má perorální léčbou s klesajícími dávkami.
- Aktivní fáze systémových revmatických poruch - systémový lupus erythematosus
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.
- Závažná infekční onemocnění s toxickými stavy (např. tuberkulóza, tyfus) pouze při souběžné antiinfekční terapii
4-20 mg intravenózně/den, v individuálních případech (např. tyfus) zpočátku až do 200 mg.
- Paliativní léčba zhoubných nádorů
Počáteční dávka 8-16 mg/den, při dlouhodobé léčbě 4-12 mg/den.
- Profylaxe a léčba zvracení vyvolaného cytostatiky v rámci antiemetické léčby
10–20 mg intravenózně před zahájením chemoterapie, pak podle potřeby 4-8 mg 2-3krát denně po dobu 1-3 dnů (středně emetogenní chemoterapie) nebo až po dobu 6 dnů (vysoce emetogenní chemoterapie).
- Profylaxe a léčba pooperačního zvracení
jednorázová dávka 8-20 mg intravenózně před zahájením operace.

Subkutánní podání

- Paliativní léčba zhoubných nádorů a prevence a léčba pooperačního zvracení nebo nevolnosti vyvolané cytostatiky (CINV - chemotherapy-induced nausea and vomiting).

V paliativní péči může být Dexamethasone hameln podáván subkutánní injekcí nebo kontinuální subkutánní infuzí (CSCI). Dávky se obvykle pohybují mezi 4,8 mg až 19,3 mg po dobu 24 hodin, s přihlédnutím k místním klinickým pokynům, a dávky mají být titrovány podle individuální odpovědi pacienta.

Pediatrická populace:

- Edém mozku způsobený bakteriální meningitidou
0,4 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin po dobu 2 dnů, začínající před podáním prvních antibiotik.
- Posttraumatický šok/profylaxe posttraumatického plicního syndromu (ARDS)
Počáteční dávka 40 mg intravenózně, opakovaná dávka po 12 hodinách.
- Léčba onemocnění COVID-19
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.
- Anafylaktický šok
40 mg intravenózně po předchozí aplikaci adrenalinu. Jednotlivou dávku lze v případě potřeby zopakovat.
- Závažný akutní astmatický záchvat
0,15-0,3 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně nebo 1,2 mg/kg tělesné hmotnosti jako bolus. Pak následuje dávka 0,3 mg/kg každých 4-6 hodin. Současně lze intravenózně podat aminofylin.
- Profylaxe a léčba pooperačního zvracení
0,15-0,5 mg/kg tělesné hmotnosti u dětí starších 2 let (maximálně do 16 mg).

Dexamethasone hameln se nesmí podávat předčasně narozeným novorozencům nebo novorozencům narozeným v termínu (viz body 2 a 4.4).

Dexamethasone hameln obsahuje propylenglykol (20 mg/ml) proto má být používán s opatrností u kojenců a dětí mladších 5 let, zvláště v případě, když se podává ve vysokých dávkách předepsaných po dlouhou dobu (viz body 2 a 4.4).

Lokální podání

Obvyklá doporučená dávka při lokální infiltraci a injekční terapii je 4-8 mg. Při aplikaci do malých kloubů se podává nižší dávka 2 mg.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek obsahuje propylenglykol musí být pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin pečlivě monitorováni (viz body 2 a 4.4).

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

Způsob podání

Délka léčby závisí na indikaci.

Dexamethasone hameln se může podávat bez míchaní a ředění.

Přípravek lze podávat intravenózně, intramuskulárně, intraartikulárně nebo infiltrací.

Dexamethasone hameln lze také naředit 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml), 5% roztokem glukózy (50 mg/ml) nebo roztokem Ringer laktátu a podávat intravenózní infuzi:

- u dospělých kontinuálně nebo přerušovaně nebo kapáním
- u dětí po dobu 15-20 minut

V paliativní péči se může Dexamethasone hameln naředit 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) a podat pomocí subkutánní injekce nebo kontinuální subkutánní infuze (CSCI).

Infuzní roztoky mají být použity do 24 hodin, za dodržení správných aseptických postupů.

Podání intraartikulární injekcí 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.

Lokální infiltrace se má uskutečnit za dodržení přísných aseptických opatření do oblasti s nejvyšší bolestivostí nebo oblasti spojení šlachy.

Je třeba dát pozor, aby se injekce nepodávala přímo do šlachy. Je třeba se vyhnout častým injekcím.

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

Pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

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 avaskulární nekrózy kosti
- při roztržení šlachy
- u Charcotova kloubu

Lokální infiltrace je kontraindikována, pokud je v oblasti aplikace přítomna infekce bez odpovídající protiinfekční terapie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Léčba přípravkem Dexamethasone hameln může zvyšovat riziko bakteriálních, virových, parazitárních, oportunních a mykotických infekcí v důsledku imunosuprese. Může zakrýt příznaky existující nebo rozvíjející se infekce, čímž se ztíží diagnóza. Latentní infekce včetně tuberkulózy nebo hepatitidy B mohou být reaktivovány.

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

Systémová léčba kortikosteroidy se nemá ukončovat u pacientů, kteří jsou již léčeni systémovými (perorálními) kortikosteroidy z jiných důvodů (např. pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí), ale nevyžadují podávání suplementárního kyslíku.

Zvláštní opatření

Léčba přípravkem Dexamethasone hameln 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
- parazitózy (např. *Nematoda*)
- u pacientů se suspektní nebo potvrzenou strongyloidózou (napadení háďátkem střevním), glukokortikoidy mohou vést k aktivaci a masovému šíření těchto parazitů
- poliomyelitida
- lymfadenitida po BCG vakcinaci
- akutní a chronické bakteriální infekce
- při anamnéze tuberkulózy používat pouze při ochranné léčbě tuberkulostatiky

Léčba přípravkem Dexamethasone hameln má být zahájena pouze v případě nejzávažnějších indikací, a pokud je to nutné, má být podávána další specifická léčba:

- 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 zváženo 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 hameln používán 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
- enterostomii (ihned po operaci)

Feochromocytomová krize

Po podání systémových kortikosteroidů byla hlášena feochromocytomová krize, která může být fatální.

Pacientům se suspektním nebo zjištěným feochromocytomem mohou být kortikosteroidy podány pouze po náležitém zhodnocení poměru přínosu a rizika.

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

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

V průběhu léčby přípravkem Dexamethasone hameln 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 hameln.

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 kortikosteroidů má zajištěn dostatečný příjem draslíku a může být nutné omezení přísunu sodíku. Sérové hladiny draslíku mají být monitorovány.

Očekává se, že souběžná léčba s inhibitory CYP3A, včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

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 neprošli infekcí planými neštovicemi nebo spalničkami, jsou obzvláště ohroženi. Pokud tito pacienti mají kontakt s osobami infikovanými spalničkami nebo planými neštovicemi v průběhu léčby přípravkem Dexamethasone hameln, má být v případě potřeby zavedena preventivní léčba.

Po uvedení přípravku na trh 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 proliferčním 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 trvající) injekcí, protože pokud se injikuje příliš rychle, může dojít k vedlejším účinkům jako je nepříjemné píchání nebo parestezie, které mohou trvat do 3 minut.

Dexamethasone hameln 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.

Pediatrická populace

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

Předčasně narození novorozenci

Dostupné důkazy naznačují dlouhodobé nežádoucí účinky na vývoj nervového systému po časně léčbě (< 96 hodin po porodu) předčasně narozených novorozenců s chronickým plicním onemocněním při počátečních dávkách 0,25 mg/kg 2krát denně.

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).

Propylenglykol

Dexamethasone hameln obsahuje propylenglykol (20 mg/ml) proto má být používán s opatrností u kojenců a dětí mladších 5 let, zvláště v případě, když se podává ve vysokých dávkách předepsaných po dlouhou dobu (viz body 2 a 4.2). Následující skupiny pediatrické populace jsou obzvláště rizikové pro vznik propylenglykolové toxicity:

- Novorozenci (od narození do 4 týdne života)

Dexamethasone hameln se nemá používat u předčasně narozených nebo novorozenců narozených v termínu. Přípravek může být použit u novorozenců pouze po pečlivém posouzení, když přínos léčby přípravkem převažuje nad rizikem.

Jestli je u novorozenců potřeba vyšších dávek přípravku Dexamethasone hameln než 0,05 ml/kg/den, příjem propylenglykolu může překročit maximální prah bezpečnosti **1 mg/kg/den**, co může u novorozenců způsobit závažné nežádoucí účinky. Když se zároveň podává jakýkoli substrát pro alkoholdehydrogenázu, jako je ethanol, především, když se podávají jiné přípravky, které obsahují propylenglykol nebo alkohol, je zapotřebí pečlivě sledovat jakékoli projevy toxicity.

- Kojenci (děti od 4. týdne života) a děti do věku 5 let

Jestli je u kojenců a dětí potřeba vyšších dávek přípravku Dexamethasone hameln než 2,5 ml/kg/den, příjem propylenglykolu může překročit maximální prah bezpečnosti **50 mg/kg/den**. Současné podávání přípravku v dávkách 50 mg/kg/den a vyšších a jakýhokoli substrátu pro alkoholdehydrogenázu, jako je ethanol, především, když se podávají jiné přípravky, které obsahují propylenglykol nebo alkohol, může u kojenců a dětí do 5 let způsobit závažné nežádoucí účinky. Proto u této skupiny má být Dexamethasone hameln používán s opatrností.

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater nebo ledvin

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek obsahuje propylenglykol musí být pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin pečlivě monitorováni, protože byly hlášeny nežádoucí účinky související s propylenglykolem, jako je porucha funkce ledvin, (akutní tubulární nekróza), akutní renální selhání a porucha funkce jater (viz body 2 a 4.2). Denní příjem propylenglykolu u těchto pacientů nemá překročit **50 mg/kg**, co odpovídá 2,5 ml/kg/den přípravku Dexamethasone hameln.

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

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 43 mg (1,9 mmol) sodíku při použití maximální denní dávky (350 mg/osoba/70 kg těl.hm.), což odpovídá 2,15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), salicyláty a indometacin zvyšují riziko gastrointestinálních vředů a krvácení.

Estrogeny (inhibitory ovulace) mohou prodloužit biologický poločas glukokortikoidů, proto účinek glukokortikoidů může být zvýšen.

Léky, které indukují CYP3A4, jako je fenytoin, barbituráty, karbamazepin, primidon a rifampicin mohou zvýšit clearance kortikoidů a tím snížit jejich hladiny v krvi a fyziologickou aktivitu. Může být zapotřebí upravit dávkování.

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 může zrychlit metabolismus glukokortikoidů a tím může být snížena jejich účinnost.

Současná terapie inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) zvyšuje riziko změn krevního obrazu.

Toxicita digoxinu (srdeční glykosid) může být kortikoidy zvýšena nedostatkem draslíku.

Při současném podávání kortikosteroidů s diuretiky nebo laxativy snižujícími hladinu draslíka, je zapotřebí pacienta pečlivě sledovat kvůli vzniku hypokalemie v důsledku zvýšeného vylučování draslíku.

Současná terapie kortikosteroidy může změnit účinnost kumarinových antikoagulancií. Aby se předešlo krvácení, je nutné monitorovat protrombinový čas. V případě současného podávání může být zapotřebí upravit dávkování antikoagulancií.

Kortikosteroidy snižují hypoglykemický účinek antidiabetik (včetně insulínu).

Při souběžném užívání kortikosteroidů a atropinu a dalších anticholinergik je možný další nárůst nitroočního tlaku.

Při používání kortikosteroidů a nedepolarizujících svalových relaxancií mohou účinky uvolňující svaly trvat déle.

Kortikosteroidy mohou způsobit pokles koncentrace prazikvantelu v krvi.

Současná terapie dexamethasonu a chlorochinu, hydroxychlorochinu a meflochinu existuje zvýšené riziko myopatie a kardiomyopatie.

Během podávání protirelinu může být vzestup hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH) snížený.

Při současném podávání imunosupresivních látek je zvýšená náchylnost k infekcím a možné zhoršení nebo manifestace latentních infekcí. Při podávání cyklosporinu se zvyšují hladiny cyklosporinu v krvi a existuje zvýšené riziko mozkových záchvatů.

Fluorochinolony mohou zvýšit riziko poruch šlach.

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 dexamethason podáván pouze po pečlivém posouzení přínosu a rizika. Kortikosteroidy se mají použít jen v případě, že předpokladaný přínos pro matku převyšuje možné riziko pro plod.

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

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

Podávání kortikosteroidů březím zvířatům může způsobit abnormality vývoje plodu včetně rozštěpu patra, nitroděložní růstové retardaci plodu 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.

Dexamethasone hameln obsahuje propylenglykol. I když nebylo prokázáno, že propylenglykol způsobuje reprodukční nebo vývojovou toxicitu u zvířat nebo lidí, může se dostat do plodu.

V průběhu těhotenství se má přípravek Dexamethasone hameln používat opatrně. Je třeba pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby steroidy s propylenglykolem.

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 onemocnění vyžaduje vyšší dávky, má být kojení přerušeno.

Dexamethasone hameln obsahuje propylenglykol. I když nebylo prokázáno, že propylenglykol způsobuje reprodukční nebo vývojovou toxicitu u zvířat nebo lidí, byl nalezen v mléce. Použití přípravku Dexamethasone hameln v období kojení je možné za zvýšené opatrnosti. Je třeba pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby steroidy s propylenglykolem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dexamethasone hameln nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Totéž platí pro práci v nebezpečném prostředí.

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 mohou se 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 glukózovou toleranci.

Frekvence výskytu předpokládaných nežádoucích účinků včetně potlačení hypotalamo-hypofýzo-adrenální osy odpovídá relativní účinnosti, dávce, době podávání a délce léčby. (viz bod 4.4).

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je definována podle následující konvence:

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Není známo	Maskování infekcí, projevů, exacerbací nebo reaktivace virových infekcí, houbových infekcí, bakteriálních, parazitárních a oportunních infekcí, aktivace strongyloidózy (viz bod 4.4).
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Středně těžká leukocytóza, lymfocytopenie, eosinopenie, polycytemie.
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivní reakce (např. léková erupce), závažné anafylaktické reakce, jako je arytmie, bronchospasmus, hyper- nebo hypotenze, cirkulační kolaps, srdeční zástava, oslabení imunitního systému.
Endokrinní poruchy	Není známo	Cushingova syndromu (typické příznaky: měsícovitý obličej, obezita v oblasti trupu a pletora) (viz bod 4.4).
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Retence sodíku s edémem, zvýšené vylučování draslíku (riziko arytmií), zvýšení tělesné hmotnosti, snížená glukózová tolerance, diabetes mellitus, hypercholesterolemie a hypertriacylglycerolemie, zvýšená chuť k jídlu.

Psychiatrické poruchy	Není známo	Deprese, podrážděnost, euforie, zvýšená citlivost, psychózy, mánie, halucinace, emoční labilita, úzkost, poruchy spánku, suicidalita.
Poruchy nervového systému	Není známo	Pseudotumor cerebri, manifestace latentní epilepsie, zvýšení náchylnosti k záchvatům při manifestní epilepsii.
Poruchy oka	Není známo	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 rozmazané vidění (viz také bod 4.4).
Srdeční poruchy	Není známo	Hypertrofická kardiomyopatie u předčasně narozených dětí (viz bod 4.4).
Cévní poruchy	Není známo	Hypertenze, zvýšené riziko aterosklerózy a trombózy, vaskulitida (také jako abstinenční syndrom po dlouhodobé léčbě), zvýšená fragilita kapilár.
Gastrointestinální poruchy	Není známo	Gastrointestinální vředy, gastrointestinální krvácení, pankreatitida, žaludeční diskomfort, škytavka.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Neznáme	Striae rubra, atrofie, telangiektazie, petechie, ekchymóza, hypertrichóza, steroidní akné, (periorální) dermatitida podobná rosacei, změny pigmentace kůže.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Není známo	Myopatie, svalová atrofie a slabost, steroidní myopatie, 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	Není známo	Poruchy sekrece pohlavních hormonů (v důsledku toho: nepravidelná menstruace až amenorea, hirsutismus, impotence).
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Opožděné hojení ran.

Lokální podání

Může dojít k lokálnímu podráždění a nesnášenlivosti (pocit pálení, přetrvávající bolesti). Pokud nejsou kortikoidy pečlivě vsříknuty 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

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).

Žádné antidotum není k dispozici. Léčba pravděpodobně není indikována pro účinky způsobené chronickou otravou, pokud nemá pacient stav, který by u něj způsobil neobvyklou citlivost ke škodlivým účinkům kortikosteroidů. V tomto případě má být zahájena symptomatická léčba podle potřeby.

Anafylaktické reakce a reakce z precitlivělosti mohou být léčeny adrenalinem, umělou ventilací s pozitivním přetlakem a aminofylinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Farmakodynamické účinky

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

Dexamethason má účinky jiných základních glukokortikoidů a patří k nejúčinnějším látkám z této skupiny. Dexamethason má přibližně 7,5krát vyšší glukokortikoidní účinek než prednisolon a ve srovnání s hydrokortisonem 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. Kromě toho mohou kortikosteroidy inhibovat účinky senzibilizovaných T-lymfocytů a makrofágů na cílové buňky.

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

Klinická účinnost a bezpečnost – COVID-19

Klinická účinnost

Studie RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ 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.

¹ www.recoverytrial.net

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.

Primární cílové parametry

Mortalita po 28 dnech byla významně nižší ve skupině pacientů léčených dexamethasonem než ve skupině se standardní péčí, přičemž hlášený počet úmrtí dosahoval 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] 0,75-0,93; $p < 0,001$).

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 0,51-0,81) a u pacientů s léčbou suplementárním kyslíkem bez invazivní mechanické ventilace (23,3 % vs. 26,2 %; relativní riziko 0,82; 95% CI, 0,72-0,94).

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

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 1,03-1,17).

V souladu s primárním cílovým parametrem byl nevýznamnější účinek na ukončení hospitalizace do 28 dnů, pozorován u pacientů s invazivní mechanickou ventilací při randomizaci (relativní riziko 1,48; 95% CI: 1,16-1,90), následovali pacienti dostávající 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)	Obvyklá léčba (n = 4321) <i>Počet / celkový počet pacientů (%)</i>	Relativní riziko (95 % CI)*
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 dnů	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 přizpůsobeno věku pacientů pokud jde o výsledky mortality a ukončení hospitalizace po 28 dnech, a také pokud jde o výsledek zavedení invazivní mechanické ventilace nebo úmrtí a jeho dílčích komponent.

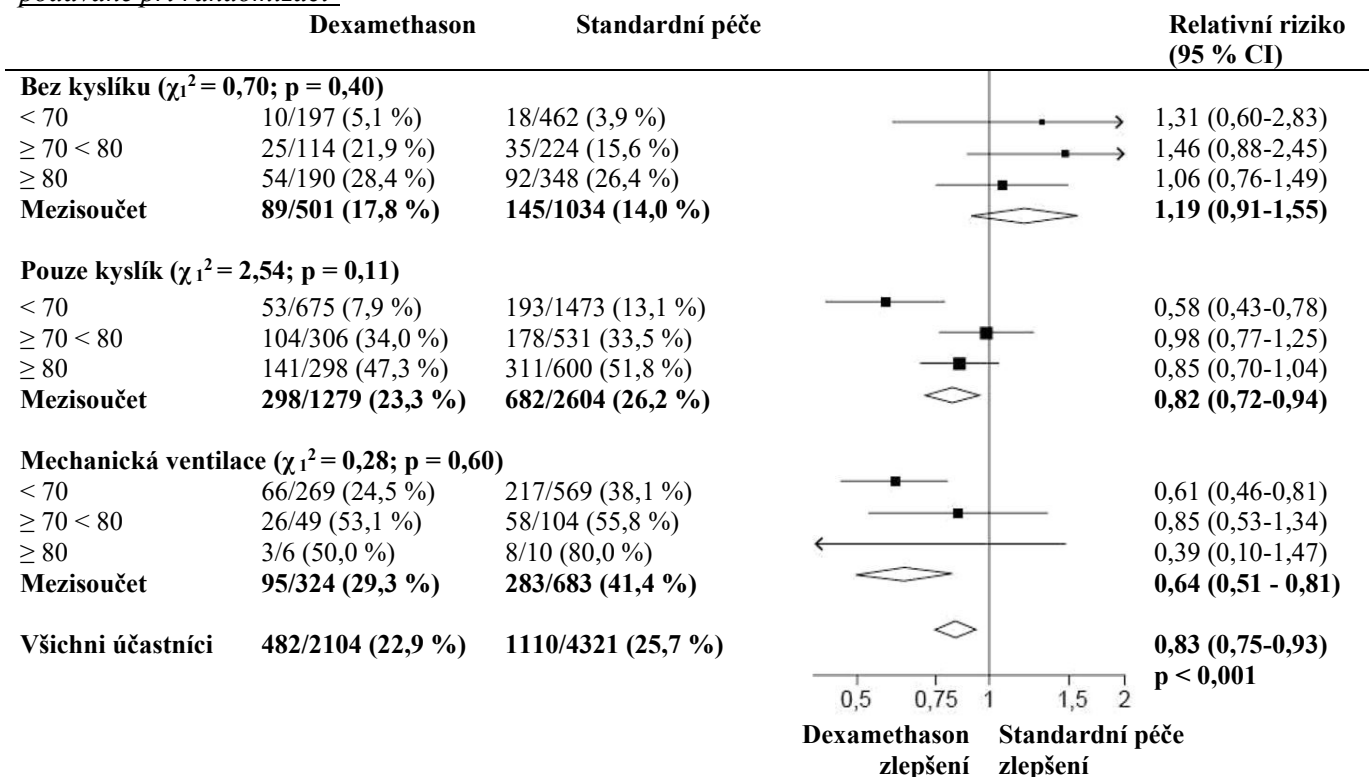
† Pacienti, kteří již byli na invazivní mechanické ventilaci v okamžiku randomizace, byli z této kategorie vyřazeni.

Bezpečnost

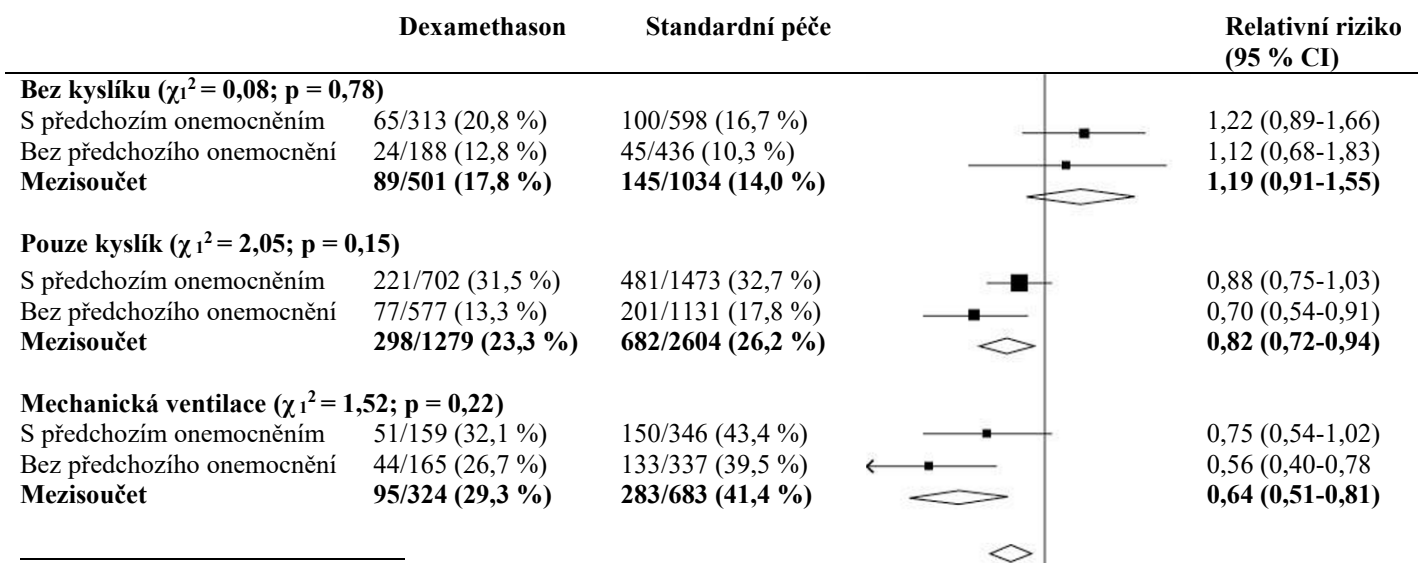
V souvislosti s hodnocenou léčbou se vyskytly čtyři závažné nežádoucí příhody (SAE): ve dvou případech se jednalo o hyperglykemii, v jednom o psychózu vyvolanou steroidy a v jednom o krvácení do horní části gastrointestinálního traktu. Všechny příhody se upravily.

Analýza podskupin

Účinky přiřazené k podávání DEXAMETHASONU na mortalitu po 28 dnech, podle věku a podpory dýchání podávané při randomizaci²



Účinky přiřazené k podávání DEXAMETHASONU na mortalitu po 28 dnech, podle podpory dýchání podávané při randomizaci a jakéhokoli chronického onemocnění v anamnéze³



² (source: 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>)

³ (source: 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>)

Všichni účastníci	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)	0,83 (0,75-0,93) p < 0,001
	Dexamethason zlepšení	Standardní péče zlepšení	

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Vazba dexamethasonu na plazmatické albuminy je nižší než u většiny kortikosteroidů, přibližně 77 %. Dexamethason je vázán na plazmatické bílkoviny v závislosti na dávce. Při velmi vysokých dávkách největší část cirkuluje volně v krvi. Při hypoalbuminemii se zvyšuje podíl nevázaného (aktivního) kortikoidu. Po intravenózním podání radioaktivně značeného dexamethasonu u lidí je maximální koncentrace dexamethasonu v cerebrospinální tekutině, asi 1/6 jeho plazmatické koncentrace. Biologický poločas dexamethasonu v plazmě je asi 190 minut.

Díky svému biologickému poločasu více než 36 hodin patří dexamethason ke glukokortikoidům s velmi dlouhým účinkem. Při dlouhodobém podávání může proto dojít k jeho nahromadění a předávkování.

Eliminace

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 glukonáty nebo sulfáty, a to také hlavně ledvinami. Do 24 hodin se močí eliminuje až 65 % dávky. Porucha funkce ledvin nemá žádný významný účinek na eliminaci dexamethasonu. Eliminační poločas je však prodloužen při závažném onemocnění jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita:

U myši je LD₅₀ pro dexamethason po jednorázové perorální dávce 16 g/kg tělesné hmotnosti a u potkanů více než 3 g/kg tělesné hmotnosti během prvních 7 dnů. Po jedné subkutánní dávce je LD₅₀ u myši více než 700 mg/kg tělesné hmotnosti a u potkanů přibližně 120 mg/kg tělesné hmotnosti během prvních 7 dnů. Během 21 dnů se tyto hodnoty snižují, což je interpretováno jako důsledek závažných infekčních onemocnění způsobených hormonálně vyvolanou imunosupresí.

Chronická toxicita:

Nejsou k dispozici údaje o chronické toxicitě u lidí a zvířat. Kortikosteroidy vyvolané intoxikace nejsou známy. Při dlouhodobé léčbě dávkami nad 1,5 mg/den lze očekávat zřetelné nežádoucí účinky (viz bod 4.8).

Mutagení a tumorogenní potenciál:

Dostupné nálezy ze studií glukokortikoidů nevykazují žádné klinicky významné genotoxické vlastnosti.

Reprodukční toxicita:

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.

Hodnocení rizik pro životní prostředí (ERA):

Na základě endokrinního mechanismu účinku dexamethasonu nelze vyloučit riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol
Dinatrium-edetát
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Dexamethason není fyzikálně kompatibilní s daunorubicinem, doxorubicinem, vankomycinem, difenhydraminem (s lorazepamem a metoklopramidem) a metaraminol-tartarát a nemá se míchat s roztoky obsahujícími tyto léky. Není také kompatibilní s doxapramem a glykopyrolátem v injekční stříkačce a s ciprofloxacinem, idarubicinem a midazolamem (směs 1:1) podávaným injekcí v místě Y.

Údaje o kompatibilitě dexamethasonu podávaného nepřetržitě po dobu 24 hodin pomocí s.c. injekční stříkačky:

- kompatibilní s metoklopramidem a morfinem
- možná inkompatibility s oktreotidem (analog somatostatinu)
- vysráží s následujícími léky: cyklizin, midazolam, haloperidol, levomepromazin.

6.3 Doba použitelnosti

Před prvním otevřením: 2 roky

Po prvním otevření: Přípravek musí být použit okamžitě po prvním otevření.

Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

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

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z bezbarvého skla třídy I s odlamovacím bodem (OPC) obsahující 1 ml nebo 2 ml roztoku.

Jedno balení obsahuje 5 nebo 10 ampulek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při podání přípravku Dexamethasone hameln intravenózní infuzí se jako rozpouštědlo doporučuje 0,9% roztok chloridu sodného (9 mg/ml), 5% roztok glukózy (50 mg/ml) nebo Ringerův roztok. Přesná koncentrace dexamethasonu v infuzi se určí podle požadované dávky, potřebného příjmu tekutin a požadované rychlosti kapání.

V paliativní péči se má Dexamethasone hameln naředit roztokem chloridu sodného a podat kontinuální subkutánní infuzí (CSCI).

Tento léčivý přípravek musí být před použitím vizuálně zkontrolován. Používejte pouze čiré roztoky prakticky bez částic. Pouze k jednorázovému použití.

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

56/208/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 9. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

09. 10. 2024