

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DEXAMED 8 mg/2 ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampulka se 2 ml injekčního roztoku obsahuje 8 mg dexamethason-dihydrogen-fosfátu (ve formě sodné soli dexamethason-fosfátu), což odpovídá 6,65 mg dexamethasonu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Čirý bezbarvý až slabě nažloutlý roztok

pH 7,0–8,5

Osmolalita 160–230 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Systémové podání

- Edém mozku způsobený mozkovým nádorem, neurochirurgické operace, mozkový absces, bakteriální meningitida
- Traumatický šok/profylaxe posttraumatické šokové plíce
- Těžký astmatický záchvat
- Počáteční parenterální léčba rozsáhlých akutních závažných kožních onemocnění, jako je erytrodermie, pemphigus vulgaris a akutní ekzém
- Počáteční parenterální léčba autoimunitních chorob, jako je systémový lupus erythematoses (zejména viscerální formy)
- Aktivní revmatoidní artritida se závažným progresivním průběhem, např. forma vedoucí k rychlé destrukci kloubů a/nebo s projevy mimokloubního postižení
- Závažná infekční onemocnění s toxickými stavy (např. tuberkulóza, tyfus, brucelóza) pouze jako přídatná léčba k souběžné antiinfekční terapii
- Paliativní terapie maligních nádorů
- Profylaxe a terapie pooperačního nebo cytostatiky indukovaného zvracení
- 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 podpůrnou oxygenoterapii

Lokální podání

- Intraartikulární injekce: přetrvávající zánět v jednom nebo několika kloubech po léčbě chronických zánětlivých onemocnění kloubů, aktivovaná artróza, akutní formy periarthritis humeroscapularis
- Infiltrační terapie (je-li přísně indikována): nebakteriální tendovaginitida a burzitida, periartropatie, inzerční tendopatie

DEXAMED je určen k léčbě dětí, dospívajících a dospělých, není-li výše specifikováno jinak.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Velikost dávky závisí na typu a závažnosti onemocnění a individuální odpovědi pacienta na léčbu. Obecně se používají relativně vysoké počáteční dávky, které musí být ještě výrazně vyšší u akutního závažného průběhu onemocnění než u chronických onemocnění.

Dávky jsou vyjádřeny v mg dexamethason-dihydrogen-fosfátu. 4 mg dexamethason-dihydrogen-fosfátu odpovídají přibližně 3,33 mg dexamethasonu.

Pokud není předepsáno jinak, platí pro dávkování následující doporučení:

Systémové podání

- Edém mozku: Podává se 10 mg i.v., a dále 4 mg každých 6 hodin až do vymizení příznaků. Odpověď se obvykle dostaví do 12–24 hodin, pak může být dávkování během 2–4 dnů sníženo, až nakonec po 5–7 dnech přerušeno. Během radiační léčby a při konzervativní léčbě inoperabilních mozkových nádorů může být nutné dlouhodobé podávání přípravku DEXAMED s nižším dávkováním.
- 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, počínaje první dávkou antibiotik.
- Posttraumatický šok/profylaxe posttraumatické šokové plíce: zpočátku 40–100 mg (děti 40 mg) i.v., opakování dávky po 12 hodinách nebo 16–40 mg každých 6 hodin po dobu 2–3 dnů.
- Anafylaktický šok: Primárně injekce epinefrinu i.v., následně 40–100 mg (0,5–1,3 mg/kg tělesné hmotnosti), děti 40 mg (0,5 mg/kg tělesné hmotnosti) i.v., v případě potřeby opakování injekce.
- Těžký akutní astmatický záchvat: dospělí: 8–20 mg i.v. co nejdříve, opakování injekce 8 mg každé 4 hodiny, pokud je to nutné. Děti: 0,3–0,6 mg/kg tělesné hmotnosti i.v. nebo zpočátku 1,2 mg/kg tělesné hmotnosti jako bolus, pak 0,3 mg/kg každých 4–6 hodin.
- Akutní kožní onemocnění: v závislosti na typu a rozsahu nemoci, denní dávka 8–40 mg i.v., v ojedinělých případech až 100 mg. Poté pokračujte v orální léčbě ve snižujících se dávkách.
- Aktivní fáze systémových revmatických onemocnění: systémový lupus erythematoses dávka 6–16 mg/den.
- Aktivní revmatoidní artritida se závažnou progresivní formou: u rychle destruktivních forem 12–16 mg/den, s extraartikulárními projevy 6–12 mg/den.
- Závažná infekční onemocnění s toxickými stavy (např. tuberkulóza, tyfus; pouze jako přídatná léčba k souběžné antiinfekční terapii) 4–20 mg/den i.v., v ojedinělých případech (např. tyfus) počáteční dávka až 200 mg.
- Paliativní terapie maligních nádorů: počáteční dávka 2–16 mg/den, při dlouhodobé terapii je indikováno postupné snižování dávky.

- Profylaxe a terapie cytostatiky indukovaného zvracení: 8–20 mg i.v. před zahájením chemoterapie, pak v případě potřeby 4–8 mg 2 až 3 krát denně po dobu 1–3 dnů (středně emetogenní chemoterapie) nebo až 6 dní (vysoce emetogenní chemoterapie).
- Profylaxe a terapie pooperačního zvracení: Jednorázová dávka 2,5–10 mg i.v. před zahájením operace, pro děti od 2 let: 0,15–1 mg/kg tělesné hmotnosti (max. 16 mg).
- Léčba onemocnění COVID-19:

Dospělí: 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 infiltrační a injekční terapie se obvykle provádí se 4–8 mg, pro injekce do malých kloubů postačuje 2 mg dexamethason-dihydrogen-fosfátu.

Způsob podání

DEXAMED má být injikován nebo infundován pomalu (2–3 minuty) intravenózně, ale může být také podán intramuskulárně, pokud se vyskytnou žilní obtíže a oběhový systém je neporušený. DEXAMED lze také použít infiltrativně nebo intraartikulárně. Délka aplikace závisí na indikaci.

V případě hypotyreózy nebo jaterní cirhózy může být dostačující nižší frekvence dávek nebo může být nutné snížení dávky.

Intraartikulární injekce se považují za otevřené kloubní intervence a mají být prováděny pouze za přísně aseptických podmínek. Pro úspěšnou úlevu od symptomů obvykle postačuje jedna intraartikulární injekce. Pokud je další injekce považována za nezbytnou, má být provedena nejdříve po 3–4 týdnech. Počet injekcí do kloubu má být omezen na 3–4. Je indikována lékařská prohlídka kloubu, zejména po opakovaných injekcích.

Infiltrace: DEXAMED má být infiltrován do oblasti největší bolesti nebo úponu šlachy. Pozor, injekci nelze podávat do šlachy! Je třeba se vyhnout injekcím v krátkých intervalech a dodržovat přísná aseptická opatření.

Informace k používání injekčního roztoku

Používejte pouze čiré roztoky. Obsah ampulky je určen pouze pro jednorázové použití. Veškeré zbytky injekčního roztoku musí být zlikvidovány.

Intravenózní aplikace či podání do infuzní linky mají být upřednostněny před podáním infuze.

Informace o kompatibilitě s infuzními roztoky viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

Systémové infekce, pokud zároveň není podávána odpovídající protiinfekční terapie.

Nesmí se podávat nedonošeným dětem a novorozencům.

Intraartikulární podání je kontraindikováno v těchto případech:

- Infekce uvnitř léčeného kloubu nebo v jeho bezprostřední blízkosti
- Bakteriální artritida

- Nestabilita léčeného kloubu

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Po podání přípravku DEXAMED byly pozorovány jednotlivé případy anafylaktické reakce s oběhovým selháním, srdeční zástavy, srdeční arytmie, bronchospasmus a/nebo pokles nebo zvýšení krevního tlaku.

Léčba přípravkem DEXAMED může z důvodu imunosuprese zvýšit riziko bakteriálních, virových, parazitárních, oportunních a plísňových infekcí. Příznaky existující nebo rozvíjející se infekce mohou být maskovány a tím může být znesnadněno určení diagnózy. Latentní infekce, jako je tuberkulóza nebo hepatitida B, mohou být reaktivovány.

Pokud během léčby přípravkem DEXAMED dojde ke určitým stresovým situacím (nehoda, chirurgický zákrok, porod atd.), může být nutné dočasné zvýšení dávky.

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 oxygenoterapii, nemají být systémové kortikosteroidy vysazeny.

U následujících onemocnění má být léčba přípravkem DEXAMED prováděna pouze je-li přísně indikována a v případě potřeby souběžně s protinfekční terapií:

- akutní virové infekce (hepatitida B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, keratitis herpetica)
- HBsAg-pozitivní chronická aktivní hepatitida
- přibližně 8 týdnů před až 2 týdny po očkování živými vakcínami
- systémové mykózy a parazitózy (např. Nematoda)
- u pacientů s potvrzenou strongyloidózou nebo s podezřením na strongyloidózu (infekce způsobené parazitem - hlísticí rodu Strongyloides) mohou glukokortikoidy vést k aktivaci a masivnímu pomnožení parazitů
- poliomyelitida
- lymfadenitida po očkování BCG vakcínou
- akutní a chronické bakteriální infekce
- v případě tuberkulózy v anamnéze použijte tento přípravek pouze při současném podávání antituberkulotik

Léčba přípravkem DEXAMED má být prováděna pouze je-li přísně indikována a případně souběžně s další specifickou léčbou u těchto onemocnění:

- gastrointestinální vředy
- osteoporóza
- závažné srdeční selhání
- obtížně kompenzovatelná hypertenze
- obtížně kompenzovatelný diabetes mellitus
- psychiatrická onemocnění (včetně těch v anamnéze), včetně sebevražedných sklonnů. V tomto případě se doporučuje neurologické nebo psychiatrické vyšetření.
- glaukom s úzkým a širokým úhlem. Doporučuje se oftalmologické sledování a doprovodná terapie.
- ulcerace a poškození rohovky. Doporučuje se oftalmologické sledování a doprovodná terapie.

Vzhledem k riziku perforace střevní stěny má být DEXAMED používán pouze je-li přísně indikován a pod příslušným dohledem u těchto onemocnění:

- těžká ulcerózní kolitida s blížící se perforací, případně i bez peritoneálního dráždění
- divertikulitida
- enteroanastomózy (ihned po operaci)

U pacientů, kteří dostávají vysoké dávky glukokortikoidů, mohou být příznaky peritoneálního dráždění po gastrointestinální perforaci neidentifikovatelné.

Při používání přípravku DEXAMED má být u diabetiků zvážena možnost zvýšení dávky inzulínu nebo perorálních antidiabetik.

Během léčby přípravkem DEXAMED je nutné pravidelné sledování krevního tlaku, zejména u pacientů s hypertenzí při užívání vysokých dávek, kterou je obtížné kontrolovat.

Pacienti se závažným srdečním selháním mají být pečlivě sledováni, protože existuje riziko zhoršení jejich stavu.

Při vysokých dávkách dexamethasonu se může objevit bradykardie.

Mohou se objevit těžké anafylaktické reakce.

Pokud se glukokortikoidy podávají společně s fluorochinolony, zvyšuje se riziko poškození, zánětu a ruptury šlach.

Příznaky myasthenia gravis se mohou na počátku léčby přípravkem DEXAMED zhoršit.

V zásadě je možná vakcinace inaktivovanými vakcínami. Je však třeba zmínit, že imunitní odpověď a tím i úspěch vakcinace může být narušen vyššími dávkami kortikoidů.

Při podávání vysokých dávek je třeba dbát na dostatečný příjem draslíku a omezení sodíku a je třeba sledovat hladinu draslíku v séru.

Náhlé přerušení léčby provedené po více než 10 dnech může vést k exacerbaci nebo opětovnému výskytu původního onemocnění a také k výskytu akutní adrenální insuficience/syndromu z vysazení kortikoidů. Proto má být v případě potřeby lék vysadit dávka snižována pomalu.

Virové infekce (plané neštovice, spalničky) mohou mít u pacientů léčených glukokortikoidy zvláště závažný průběh. Zvláštní pozornost je doporučena u imunokompromitovaných pacientů, u pacientů, kteří neprodělali spalničky nebo plané neštovice nebo jsou v kontaktu s osobami s některým z těchto onemocnění.

Po registraci přípravku byl u pacientů s hematologickými maligními onemocněními po použití samotného dexamethasonu nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky hlášen syndrom nádorového rozpadu (TLS). Pacienti s vysokým rizikem TLS, jako jsou pacienti s vysokou mírou proliferace, vysokou nádorovou zátěží a vysokou citlivostí na cytostatika, mají být pečlivě sledováni a mají být zavedena odpovídající preventivní opatření.

Porucha 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.

Při intravenózním podání má být injekce podávána pomalu (po dobu 2–3 minut), protože při příliš rychlém podání se mohou vyskytnout krátkodobé až 3 minuty trvající, neškodné vedlejší účinky ve formě nepřijemného mravenčení nebo parestézie.

DEXAMED je léčivý přípravek ke krátkodobému použití. V případě off-label použití po delší dobu musí být dodržovány další pokyny a preventivní opatření tak, jak je popsáno u léčivých přípravků s glukokortikoidy pro dlouhodobé používání.

Při lokálním použití je třeba vzít v úvahu možné systémové vedlejší účinky a interakce.

Intraartikulární podání glukokortikoidů zvyšuje riziko infekcí kloubů. Dlouhodobé opakované použití glukokortikoidů v nosných kloubech může zhoršit změny spojené s opotřebením kloubu. To může být způsobeno nadměrným používáním postiženého kloubu poté, co už bolest nebo jiné příznaky odezněly.

Lokální podání v oftalmologii

Cushingův syndrom a insuficience nadledvin mohou být spojeny se systémovou absorpcí oftalmického dexamethasonu po intenzivní nebo dlouhodobé léčbě predisponovaných pacientů, včetně dětí a pacientů léčených inhibitory CYP3A4 (včetně ritonaviru a kobicistatu). V těchto případech má být léčba ukončena postupně.

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 podaným dexamethasonem je třeba provést diagnostické vyhodnocení a sledovat srdeční funkce a struktury (bod 4.8).

Pediatrická populace

Předčasně narozené děti

Po časném ošetření (<96 hodin po narození) u předčasně narozených dětí s chronickým plicním onemocněním se zahajovacími dávkami 0,25 mg/kg dvakrát denně dostupné údaje naznačují negativní dlouhodobé účinky na vývoj neuronů.

U dětí v růstové fázi je třeba pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby přípravkem DEXAMED.

Starší pacienti

Vzhledem ke zvýšenému riziku osteoporózy má být u starších pacientů provedeno individuální posouzení přínosů a rizik.

Použití přípravku DEXAMED může vést k pozitivním výsledkům v dopingových kontrolách.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Estrogeny (např. inhibitory ovulace): mohou prodloužit biologický poločas glukokortikoidů, a tudíž může dojít ke zvýšení klinického účinku glukokortikoidů.

Látky indukující CYP3A4 (rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbituráty a primidon): mohou snížit účinek kortikoidů.

Inhibitory CYP3A4 (včetně ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru a kobicistatu): mohou snižovat clearance dexamethasonu, čímž je zvýšen účinek přípravku, čímž se zvyšuje i riziko výskytu insuficience nadledvin nebo Cushingova syndromu. Je třeba se vyhnout kombinaci s inhibitory CYP3A4, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko systémových vedlejších účinků.

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

ACE inhibitory: současné užívání může zvyšovat riziko změn hematologických parametrů (krevní obraz)

Srdeční glykosidy: účinek glykosidů může být zesílen v důsledku deficitu draslíku.

Saluretika/laxativa: současné užívání může vést k dalšímu vylučování draslíku.

Antidiabetika: možné snížení hypoglykemického účinku.

Kumarinové deriváty: antikoagulační účinek může být snížen nebo zvýšen. Při současném použití může být nezbytná úprava dávky antikoagulancia.

Nesteroidní antiflogistika/antirevmatika (NSAID), salicyláty a indometacin: zvyšují riziko gastrointestinální ulcerace a krvácení.

Nedepolarizující myorelaxancia: může dojít k prodloužené relaxaci svalů.

Atropin a jiná anticholinergika: může dojít k zvýšení nitroočního tlaku.

Prazikvantel: kortikosteroidy mohou snižovat koncentraci prazikvantelu v krvi.

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

Protirelin: zvýšení TSH při podání protirelinu může být sníženo.

Imunosupresiva: zvýšená náchylnost k infekcím a možná exacerbace nebo manifestace latentních infekcí. Kromě toho pro cyklosporin: hladiny cyklosporinu v krvi mohou být zvýšeny, čímž vzrůstá riziko epileptických záchvatů.

Fluorochinolony: mohou zvýšit riziko poškození šlach.

Vliv na vyšetřovací metody: kožní reakce při alergických testech mohou být potlačeny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dexamethason prochází placentou. Během těhotenství, zejména v prvních třech měsících, má být tento přípravek používán jen po pečlivém zvážení rizik a přínosů.

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

Podávání kortikosteroidů březím zvířatům může způsobit malformace vývoje plodu, včetně rozštěpů, retardace nitroděložního růstu a účinků na růst a vývoj mozku. Neexistují důkazy, že kortikosteroidy zvyšují výskyt vrozených abnormalit, jako je rozštěp patra nebo rozštěp rtu u lidí (viz bod 5.3).

Pokud jsou glukokortikoidy podány na konci těhotenství, existuje pro plod riziko atrofie kůry nadledvin, což může vyžadovat postupnou substituční léčbu novorozence.

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 se vylučuje do mateřského mléka. Poškození dítěte nebylo hlášeno. Indikace však má být v období kojení přísně posouzena. Pokud jsou z důvodu onemocnění vyžadovány vyšší dávky, je třeba kojení ukončit.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné informace.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

DEXAMED má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Riziko nežádoucích účinků je při krátkodobé léčbě dexamethasonem nízké, výjimkou je parenterální léčba vysokými dávkami, při které je třeba věnovat pozornost změnám hladin elektrolytů, tvorbě otoků, možnému zvýšení krevního tlaku, srdečnímu selhání, srdečním arytmiím nebo křečím; i u krátkodobého podávání je tak třeba počítat s klinickými projevy infekcí. Věnujte pozornost žaludečním a střevním vředům (často souvisí se stresem), které mohou být v důsledku léčby kortikosteroidy asymptomatické, a snížení tolerance glukózy.

Mohou se vyskytnout následující nežádoucí účinky, které jsou silně závislé na dávce a trvání léčby a jejich frekvenci proto nelze určit:

Infekce a infestace

Maskování infekcí, projevy, exacerbace nebo reaktivace virových infekcí, plísňových infekcí, bakteriálních, parazitárních a oportunních infekcí, aktivace strongyloidózy (viz bod 4.4)

Poruchy krve a lymfatického systému

Mírná leukocytóza, lymfopenie, eozinopenie, polycytemie

Poruchy imunitního systému

Hypersenzitivní reakce (např. lékový exantém), těžká anafylaktická reakce s příznaky jako arytmie, bronchospasmus, hypo- nebo hypertenze, oběhový kolaps, zástava srdce, oslabený imunitní systém

Endokrinní poruchy

Cushingův syndrom (typické příznaky jsou měsícovitý obličej, akumulace tuku v oblasti krku a pletora), suprese nadledvin (viz bod 4.4)

Poruchy metabolismu a výživy

Retence sodíku s tvorbou otoků, zvýšená exkrece draslíku (pozor na poruchy srdečního rytmu), nárůst tělesné hmotnosti, snížená glukózová tolerance, diabetes mellitus, hypercholesterolemie a hypertriglycerolemie, zvýšená chuť k jídlu

Psychiatrické poruchy

Deprese, podrážděnost, euforie, zvýšená aktivita, psychóza, mánie, halucinace, afektivní labilita, pocity strachu, poruchy spánku, sebevražedné sklony

Poruchy nervového systému

Pseudotumor cerebri, projevy latentní epilepsie, zvýšená náchylnost k záchvatům při manifestní epilepsii

Poruchy oka

Katarakta, zejména se zadním subkapsulárním zákalem, glaukom, zhoršení příznaků vředů rohovky, zhoršení virového, plísňového a bakteriálního zánětu oka, zhoršení bakteriálního zánětu rohovky, ptóza, mydriáza, chemóza, iatrogenní perforace sklery, chorioretinopatie. Ve vzácných případech reverzibilní exoftalmus, rozmazané vidění (viz také bod 4.4).

Srdeční poruchy

Hypertrofická kardiomyopatie u předčasně narozených dětí (viz bod 4.4)

Cévní poruchy

Hypertenze, zvýšené riziko aterosklerózy a trombózy, vaskulitida (také jako syndrom z vysazení po dlouhodobé léčbě), zvýšená křehkost kapilár

Gastrointestinální poruchy

Gastrointestinální vřed, gastrointestinální krvácení, pankreatitida, žaludeční potíže

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Strie, atrofie, telangiektázie, petechie, ekchymóza, hypertrichóza, steroidní akné, rosacee (růžovce) podobná periorální dermatitida, změny pigmentace kůže, panikulitida (frekvence není známa) *

* Bylo hlášeno několik případů panikulitidy po snížení dávky nebo ukončení léčby, zejména po dlouhodobé léčbě vysokými dávkami. Panikulitida je častější u pediatrických pacientů než u dospělých a ve většině případů spontánně odezní.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Myopatie, svalová atrofie a slabost, osteoporóza (závislá na dávce, může k ní dojít i po krátkodobém použití), aseptická nekróza kostí, poškození, zánět a ruptura šlach, epidurální lipomatóza, zpomalení růstu u dětí

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Poruchy sekrece pohlavních hormonů a v důsledku toho nepravidelná menstruace až amenorea, hirsutismus, impotence

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Zpomalené hojení ran

Lokální použití

Může dojít k projevům lokálního podráždění a nesnášenlivosti (pocit tepla, přetrvávající bolest). Nelze vyloučit vývoj atrofie kůže a atrofie podkožní tkáně v místě vpichu, pokud nejsou kortikosteroidy injikovány do kloubní dutiny dostatečně pečlivě.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Akutní intoxikace dexamethasonem nebyly hlášeny. V případě chronického předávkování lze očekávat zvýšenou intenzitu nežádoucích účinků (viz bod 4.8), zejména na endokrinní systém, metabolismus a rovnováhu elektrolytů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: glukokortikoid, ATC skupina: H02AB02

Mechanismus účinku

Dexamethason je monofluorovaný glukokortikoid s výraznými antialergickými, protizánětlivými a membránově stabilizujícími vlastnostmi, jakož i účinky na metabolismus sacharidů, bílkovin a tuků.

Dexamethason má asi 7,5krát silnější glukokortikoidní účinek než prednizolon a prednison, ve srovnání s hydrokortizonem je 30krát účinnější a nemá žádné mineralokortikoidní účinky.

Glukokortikoidy, jako je dexamethason, uplatňují svůj biologický účinek aktivací transkripce genů citlivých na kortikoidy. Protizánětlivé, imunosupresivní a antiproliferativní účinky jsou způsobené mimo jiné sníženou tvorbou, uvolňováním a aktivitou zánětlivých mediátorů a inhibicí specifických funkcí a migrací zánětlivých buněk. Kortikosteroidy mohou navíc zabránit účinkům senzibilizovaných T lymfocytů a makrofágů na cílové buňky.

Klinická účinnost a bezpečnost

Je-li vyžadována dlouhodobá medikace kortikosteroidy, je třeba vzít v úvahu možnou indukci přechodné adrenální nedostatečnosti. Potlačitelnost osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny je individuální.

Klinická účinnost a bezpečnost při léčbě onemocnění COVID-19

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

Studie byla provedena ve 176 nemocnicích ve Velké Británii.

Bylo randomizováno celkem 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 dostávalo 16 % pacientů invazivní mechanickou ventilaci nebo extrakorporální membránovou oxygenaci, 60 % pacientů dostávalo pouze kyslík (s neinvazivní ventilací nebo bez ní) a 24 % pacientů nedostávalo 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 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] 0,75–0,93; 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, 0,72–0,94).

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).

¹ www.recoverytrial.net

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 nejvýznamnější účinek na ukončení hospitalizace během 28 dnů pozorován u pacientů, kteří v randomizaci dostávali invazivní mechanickou ventilaci (relativní riziko 1,48; 95% CI 1,16; 1,90), následovaní pacienti 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).

Výsledek	Dexamethason (n=2104)	Standardní péče (n=4321)	Relativní riziko (RR) (95% CI)*
<i>Počet / 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 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 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 vyloučeni.

Bezpečnost

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

Analýza podskupin

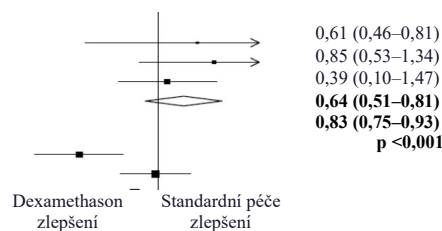
Účinky přiřazené k DEXAMETHASONU v závislosti na 28denní mortalitě podle věku a respirační podpory podávané při randomizaci²

	Dexamethason	Standardní péče	RR (95% CI)
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)
Mezisočet	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)
Mezisočet	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)	0,82 (0,72–0,94)

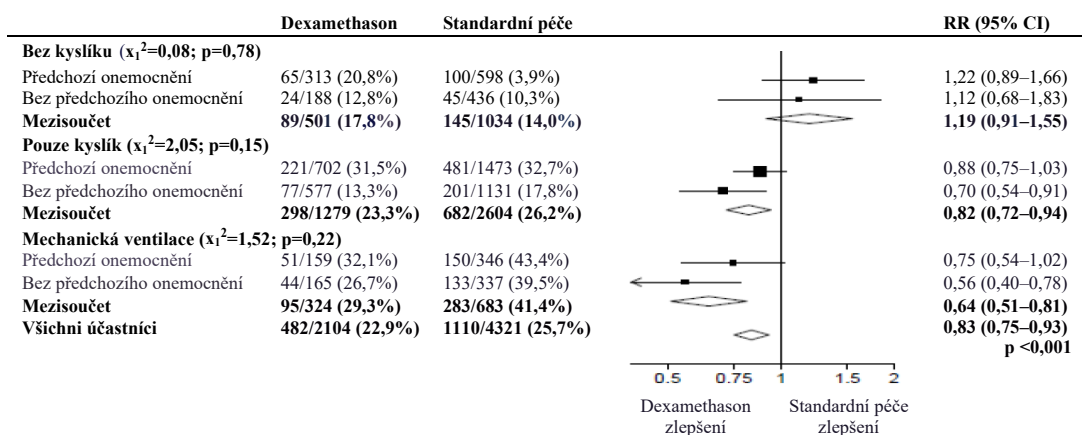
² (zdroj: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

Mechanická ventilace ($\chi^2=0,28$; $p=0,60$)

<70	66/269 (24,5%)	217/569 (38,1%)
≥70 <80	26/49 (53,1%)	58/104 (55,8%)
≥80	3/6 (50,0%)	8/10 (80,0%)
Mezísoučet	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)
Všichni účastníci	482/2104 (22,9%)	1110/4321 (25,7%)



Účinky přiřazené k DEXAMETHASONU v závislosti na 28denní mortalitě podle respirační podpory při randomizaci a anamnézy jakéhokoli chronického onemocnění³



5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Dexamethason se v závislosti na dávce váže na plazmatické albuminy.

Distribuce

Při velmi vysokých dávkách většina cirkuluje volně v krvi. U hypoalbuminemie se zvyšuje podíl nevázaného (účinného) kortikoidu. Po intravenózním podání radioaktivně značeného dexamethasonu byly maximální hladiny dexamethasonu v mozkomíšním moku naměřeny po čtyřech hodinách, a to ve výši přibližně 1/6 plazmatické koncentrace ve stejném časovém okamžiku.

S biologickým poločasem přes 36 hodin je dexamethason jedním z dlouhodobě působících glukokortikoidů. Vzhledem k dlouhému účinku může podávání dexamethasonu vést ke kumulaci a předávkování, pokud je podáván nepřetržitě každý den.

Eliminace

(Sérový) eliminační poločas dexamethasonu u dospělých je v průměru přibližně 250 minut (+ 80 minut). Z velké části se vylučuje ledvinami ve formě volných hydroxyderivátů. Dexamethason se částečně metabolizuje, metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami jako glukuronáty nebo sulfáty. Poškození ledvin významně neovlivňuje eliminaci dexamethasonu. Naproti tomu u těžkých onemocnění jater je eliminační poločas prodloužen.

³ (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>)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

LD₅₀ pro dexamethason po jednorázové orální aplikaci během prvních 7 dnů je 16 g/kg tělesné hmotnosti u myši a více než 3 g/kg tělesné hmotnosti u potkanů. Po jednorázové subkutánní aplikaci je LD₅₀ u myši více než 700 mg/kg tělesné hmotnosti a u krys přibližně 120 mg/kg tělesné hmotnosti během prvních 7 dnů. Při pozorování po dobu 21 dnů se tyto hodnoty snižují, což se interpretuje jako důsledek závažných infekčních onemocnění způsobených hormonálně indukovanou imunosupresí.

Chronická toxicita

O chronické toxicitě u lidí nebo zvířat nejsou k dispozici žádné informace. Nejsou známy příznaky intoxikace kortikosteroidy. Při dlouhodobé léčbě dávkami nad 1,5 mg/den je třeba očekávat výraznější nežádoucí účinky (viz bod 4.8).

Mutagenita a karcinogenita

Současné výsledky studií zaměřených na glukokortikoidy neposkytly žádné klinicky významné údaje o genotoxicitě.

Reprodukční toxicita

Ve studiích na zvířatech byly pozorovány rozštěpy u potkanů, myši, křečků, králíků, psů a primátů, ale ne u koní a ovcí. V některých případech byly tyto abnormality kombinovány s defekty centrálního nervového systému a srdce. Po expozici byly u primátů pozorovány změny v oblasti mozku. Kromě toho může docházet ke zpomalení intrauterinního růstu. Všechny tyto účinky byly pozorovány při vysokých dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu, dihydrát natrium-citrátu, hydroxid sodný (k úpravě pH), voda pro injekci, kreatinin, koncentrovaná kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z bezbarvého skla, PVC zásobník uzavřený PE fólií, krabička

Velikost balení

10 x 2 ml, 100 x 2 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C a 2–8 °C při naředění následujícími roztoky:

- 0,9% roztok chloridu sodného
- roztok Ringer-laktátu
- 5% roztok glukózy
- 10% roztok glukózy

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 2–8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., Konstantinoupoleos 1-10, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

56/624/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 7. 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 4. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 9. 2026