

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dexamethasone Noridem 4 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 3,32 mg dexametazónu (vo forme dexametazón-fosfátu disodného), čo zodpovedá 4 mg dexametazón-fosfátu alebo 4,37 mg dexametazón-fosfátu disodného.

2 ml injekčného roztoku obsahujú 6,64 mg dexametazónu (vo forme dexametazón-fosfátu disodného), čo zodpovedá 8 mg dexametazón-fosfátu alebo 8,74 mg dexametazón-fosfátu disodného.

5 ml injekčného roztoku obsahuje 16,6 mg dexametazónu (vo forme dexametazón-fosfátu disodného), čo zodpovedá 20 mg dexametazón-fosfátu alebo 21,85 mg dexametazón-fosfátu disodného.

Pomocné látky so známym účinkom

Sodík: Každá ampulka 1 ml injekčného roztoku obsahuje 0,575 mg sodíka. Každá ampulka 2 ml injekčného roztoku obsahuje 1,150 mg sodíka. Každá ampulka 5 ml injekčného roztoku obsahuje 2,875 mg sodíka.

Propylénglykol: Tento liek obsahuje 20 mg propylénglykolu (E 1520) v 1 ml injekčného roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry a bezfarebný roztok.

pH: 7,00 – 8,50

Osmolalita: približne 300 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kortikosteroid

Na použitie pri určitých endokrinných a neendokrinných poruchách reagujúcich na liečbu kortikosteroidmi.

Intravenózne alebo intramuskulárne podanie

Dexamethasone Noridem sa odporúča pre systémové podanie intravenóznou alebo intramuskulárnou injekciou za nasledujúcich podmienok, ak nie je možná alebo žiaduca perorálna liečba.

Endokrinné poruchy

Primárna alebo sekundárna adrenokortikálna nedostatočnosť

(Hydrokortizón alebo kortizón sú prvou voľbou v liečbe primárnej alebo sekundárnej nedostatečnosti kôry nadobličiek, ale syntetické analógy sa môžu použiť, ak je to vhodné, s mineralokortikoidmi a v dojčenskom veku je obzvlášť dôležitá ich suplementácia mineralokortikoidmi).

Neendokrinné poruchy

Dexamethasone Noridem sa môže použiť na liečbu neendokrinných stavov reagujúcich na kortikosteroidy, vrátane nasledujúcich ochorení:

Alergia a anafylaxia

Angioneurotický edém a anafylaxia.

Gastrointestinálne poruchy

Crohнова choroba a ulceratívna kolitída.

Infekcia (s vhodnou antimikrobiálnou liečbou)

Miliárna tuberkulóza a endotoxický šok.

Neurologické poruchy

Sekundárne zvýšený intrakraniálny tlak po mozgových nádoroch a infantilných kŕčoch.

Poruchy dýchania

Bronchiálna astma a aspiračná pneumonitída.

Poruchy kože

Toxická epidermálna nekrolýza.

Šok

Prídavná liečba tam, kde sú potrebné vysoké farmakologické dávky. Liečba je doplnkom, a nie náhradou konkrétnych a podporných opatrení, ktoré môže pacient vyžadovať. Ukázalo sa, že dexametazón je prospešný, ak sa používa na včasnú liečbu šoku, ale nemusí ovplyvniť celkové prežitie.

Ochorenie spôsobené koronavírusom 2019 (COVID-19)

Dexamethasone Noridem je indikovaný na liečbu ochorenia spôsobeného koronavírusom 2019 (COVID-19) u dospelých a dospelievajúcich pacientov (od 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou viac ako 40 kg), ktorí potrebujú prídavnú liečbu kyslíkom.

Subkutánne podanie

Pacientom v paliatívnej starostlivosti, ktorí dostávajú kortikosteroidy pre príznaky, ako sú únava, anorexia, refraktérna nevoľnosť a vracanie alebo adjuvantná analgézia a symptomatická liečba kompresie miechy alebo zvýšeného intrakraniálneho tlaku, môže byť Dexamethasone Noridem subkutánne podaný (pozri časť 4.2) ako alternatíva k perorálnemu podaniu, ak perorálna aplikácia je neprijateľná alebo už nie je možná.

Lokálne podanie

Dexamethasone Noridem je vhodný na intraartikulárne injekcie alebo injekcie do mäkkých tkanív ako doplnková liečba na krátkodobé podanie pri:

Poruchy mäkkých tkanív

Ako syndróm karpálneho tunela a tenosynovitída.

Intraartikulárne poruchy

Ako reumatoidná artritída a osteoartritída so zápalovou zložkou.

Dexamethasone Noridem sa môže injikovať intralezionálne pri vybraných kožných ochoreniach, ako sú cystické acne vulgaris, lokalizovaný lichen simplex a keloidy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dexamethasone Noridem sa môže podať bez miešania alebo riedenia.

Alternatívne sa môže pridať bez straty účinnosti do chloridu sodného alebo do glukózy a môže sa podať intravenóznou infúziou.

U novorodencov, najmä u predčasne narodených detí, sa majú podávať iba roztoky bez konzervačných látok.

V paliatívnej starostlivosti je možné Dexamethasone Noridem zriediť injekciou chloridu sodného a podať pomocou kontinuálnej subkutánnej infúzie (CSCI).

Infúzne zmesi sa musia použiť do 24 hodín a je potrebné dodržať obvyklé aseptické postupy pre injekcie.

Všetky dávkovacie odporúčania sú dané pre jednotky dexametazón-fosfátu.

Všeobecné úvahy

Dávkovanie musí byť individuálne na základe ochorenia a odpovede pacienta. Aby sa minimalizovali vedľajšie účinky, malo by sa použiť najnižšie možné dávkovanie adekvátne na zvládnutie chorobného procesu (pozri „Nežiaduce účinky“).

Intravenózna a intramuskulárna injekcia

Obvykle sú rozsahy parenterálnych dávok jedna tretina až polovica perorálnej dávky podávanej každých 12 hodín.

Zvyčajná úvodná dávka je 0,5 – 20 mg (0,125 – 5 ml) denne. V menej závažných situáciách zvyčajne postačujú nižšie dávky. Avšak v určitých zdrvujúcich, akútnych, život ohrozujúcich situáciách môže byť podanie v dávkach presahujúcich obvyklé dávkovanie oprávnené. Za týchto okolností by sa mala rozpoznať pomalšia rýchlosť absorpcie intramuskulárnym podaním.

Večerná dávka, ktorá je užitočná na zmiernenie rannej stuhnutosti, a režim rozdeleného dávkovania súvisia s väčším potlačením osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky. Ak je zaznamenaná priaznivá odpoveď, dávka by mala byť pomaly, postupne a v pravidelných intervaloch znižovaná až na získanie najnižšej účinnej dávky, ktorá udrží primeranú klinickú odpoveď.

Chronické dávkovanie by prednostne nemalo presiahnuť 500 mikrogramov dexametazónu denne. Je potrebné pozorne sledovať dávkovanie lieku.

Aby sa zabránilo hypoadrenalizmu a/alebo relapsu základného ochorenia, bude pravdepodobne potrebné liek vysadiť postupne (pozri „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Ak je to možné, má sa intravenózne podanie použiť na úvodnú dávku a ďalej iba u pacienta v šoku (kvôli nepravidelnej rýchlosti absorpcie akéhokoľvek lieku podávaného akýmkoľvek iným spôsobom týmto pacientom). Keď reaguje krvný tlak, používajte intramuskulárne podanie, pokým nie je možné ho nahradiť perorálnou liečbou. Pre pohodlie pacienta by nemali byť do jedného miesta intramuskulárne podané viac ako 2 ml.

V prípade núdze je obvyklá dávka Dexamethasone Noridem intravenóznou alebo intramuskulárnou injekciou 4 – 20 mg (1,0 – 5,0 ml) – v prípade šoku použite iba intravenózne podanie. Táto dávka sa môže opakovať, kým sa nezistí adekvátna odpoveď.

Po počiatočnom zlepšení by mali stačiť jednotlivé dávky 2 – 4 mg (0,5 – 1,0 ml), opakované podľa potreby. Celková denná dávka zvyčajne nemusí prekročiť 80 mg (20,0 ml), a to ani v ťažkých podmienkach.

Ak je požadovaný stály maximálny účinok, dávka sa musí opakovať v trojhodinových alebo štvorhodinových intervaloch alebo sa má udržiavať pomalým intravenóznym podaním.

Pri akútnych ochoreniach sa odporúčajú intravenózne alebo intramuskulárne injekcie. Keď akútne štádium pominie, mala by sa čo najskôr nahradiť perorálna liečba steroidmi.

Šok (hemoragického, traumatického alebo chirurgického pôvodu):

Zvyčajne 2 – 6 mg/kg (0,5 – 1,5 ml/kg) telesnej hmotnosti ako jednorazová intravenózna injekcia. Ak šok pretrváva, môže sa dávka opakovať o dve až šesť hodín. Alternatívne môže nasledovať okamžité rovnaká dávka formou intravenóznej infúzie. Liečba Dexamethasone Noridem je doplnkom konvenčnej liečby, a nie jej náhradou.

Podávaním týchto vysokých dávok sa má pokračovať iba dotedy, kým sa stav pacienta nestabilizuje, a zvyčajne nie dlhšie ako 48 – 72 hodín.

Cerebrálny edém:

Súvisí s primárnym alebo metastatickým mozgovým nádorom, predoperačná príprava pacientov so sekundárne zvýšeným intrakraniálnym tlakom pri mozgovom nádore: spočiatku 10 mg (2,5 ml) intravenózne, následne 4 mg (1,0 ml) intramuskulárne každých šesť hodín, kým príznaky cerebrálneho edému neustúpia. Odpoveď je zvyčajne zaznamenaná do 12 – 24 hodín; dávku je možné znížiť po dvoch až štyroch dňoch a postupne vysadiť v priebehu piatich až siedmich dní.

Na začatie krátkodobej intenzívnej liečby akútneho život ohrozujúceho cerebrálneho edému sa odporúčajú vysoké dávky Dexamethasone Noridem. V súlade s harmonogramom podávania vysokých dávok sa dávka v prvý deň liečby v priebehu sedemdňového až desaťdňového obdobia intenzívnej liečby zmenší a následne sa v priebehu nasledujúcich siedmich až desiatich dní zníži na nulu. Ak je potrebná udržiavacia liečba, čo najskôr nahraďte perorálny dexametazón (pozri tabuľku nižšie).

Manažment opakujúcich sa alebo neoperovateľných nádorov mozgu:

Udržiavacia liečba by mala byť stanovená pre každého pacienta; účinné môžu byť 2 mg (0,5 ml) dvakrát alebo trikrát denne.

Mala by sa použiť najmenšia dávka nevyhnutná na zvládnutie cerebrálneho edému.

Navrhovaný režim vysokých dávok pri cerebrálnom edéme:

Dospelí:

Úvodná dávka 50 mg (12,5 ml) i.v.

- 1. deň 8 mg (2 ml) i.v. každé 2 hodiny
- 2. deň 8 mg (2 ml) i.v. každé 2 hodiny
- 3. deň 8 mg (2 ml) i.v. každé 2 hodiny
- 4. deň 4 mg (1 ml) i.v. každé 2 hodiny
- 5. – 8. deň 4 mg (1 ml) i.v. každé 4 hodiny

Potom denný pokles o 4 mg (1 ml)

Deti (35 kg a viac):

Úvodná dávka 25 mg (6,25 ml) i.v.

- 1. deň 4 mg (1 ml) i.v. každé 2 hodiny
- 2. deň 4 mg (1 ml) i.v. každé 2 hodiny
- 3. deň 4 mg (1 ml) i.v. každé 2 hodiny
- 4. deň 4 mg (1 ml) i.v. každé 4 hodiny
- 5. – 8. deň 4 mg (1 ml) i.v. každých 6 hodín

Potom denný pokles o 2 mg (0,5 ml)

Deti (menej ako 35 kg):

Úvodná dávka 20 mg (5 ml) i.v.

- 1. deň 4 mg (1 ml) i.v. každé 3 hodiny
- 2. deň 4 mg (1 ml) i.v. každé 3 hodiny
- 3. deň 4 mg (1 ml) i.v. každé 3 hodiny
- 4. deň 4 mg (1 ml) i.v. každých 6 hodín
- 5. – 8. deň 2 mg (0,5 ml) i.v. každých 6 hodín

Potom denný pokles o 1 mg (0,25 ml)

Duálna liečba:

Pri akútnych samolimitujúcich alergických poruchách alebo akútnych exacerbáciách chronických alergických ochorení sa odporúča nasledujúci harmonogram kombinujúci perorálnu a parenterálnu liečbu:

- Prvý deň: Dexamethasone Noridem 4 – 8 mg (1 – 2 ml) intramuskulárne
- Druhý deň: Dve 500-mikrogramové tablety dexametazónu dvakrát denne

| | |
|-------------|---|
| Tretí deň: | Dve 500-mikrogramové tablety dexametazónu dvakrát denne |
| Štvrtý deň: | Jedna 500-mikrogramová tableta dexametazónu dvakrát denne |
| Piaty deň: | Jedna 500-mikrogramová tableta dexametazónu dvakrát denne |
| Šiesty deň: | Jedna 500-mikrogramová tableta dexametazónu jedenkrát denne |
| Siedmy deň: | Jedna 500-mikrogramová tableta dexametazónu jedenkrát denne |
| Ôsmy deň: | Deň prehodnotenia |

Na liečbu Covid-19

Dospelí pacienti 6 mg i.v., jedenkrát denne do 10 dní.

Pediatrická populácia

Pediatrickým pacientom (dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším) sa odporúča podať 6 mg/dávka i.v. jedenkrát denne do 10 dní.

Dĺžka liečby sa má riadiť klinickou odpoveďou a individuálnymi požiadavkami pacienta.

Starší, porucha funkcie obličiek, porucha funkcie pečene

Nie je potrebná úprava dávkovania.

Subkutánne podanie

V paliatívnej starostlivosti je možné Dexamethasone Noridem podávať injekciou alebo kontinuálnou subkutánnou infúziou (CSCI). Dávky sa zvyčajne pohybujú medzi 4,8 až 19,3 mg počas 24 hodín, berúc do úvahy miestne klinické pokyny, a mali by sa titrovať podľa odpovede.

Intraartikulárna alebo intralezionálna injekcia

Všeobecne sa tieto injekcie používajú, keď sú postihnuté iba jeden alebo dva kĺby alebo oblasti.

Niektoré obvyklé jednotlivé dávky sú:

| MIESTO PODANIA INJEKCIE | DÁVKA DEXAMETAZÓNU | |
|---|--------------------|--------------------|
| Veľký kĺb (napr. koleno) | 2 mg – 4 mg | (0,5 ml – 1 ml) |
| Malé kĺby (napr. interfalangeálny, temporomandibulárny) | 0,8 mg – 1 mg | (0,2 ml – 0,25 ml) |
| Šľachové puzdra* | 0,4 mg – 1 mg | (0,1 ml – 0,25 ml) |
| Infiltrácia do mäkkých tkanív | 2 mg – 6 mg | (0,5 ml – 1,5 ml) |
| Gangliá | 1 mg – 2 mg | (0,25 ml – 0,5 ml) |

* Injekcia sa má podať do šľachového puzdra, nie priamo do šľachy.

Frekvencia injekcií: raz za tri až päť dní až raz za dva až tri týždne, v závislosti od odpovede.

Pediatrická populácia:

Dávkovanie sa má obmedziť na jednu dávku každé dva dni, aby sa znížilo spomalenie rastu a minimalizovalo sa potlačenie osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky.

Použitie u starších:

Liečba starších pacientov, najmä ak je dlhodobá, by sa mala plánovať s prihliadnutím na závažnejšie následky bežných vedľajších účinkov kortikosteroidov v starobe, najmä osteoporózy, cukrovky, hypertenzie, hypokaliémie, náchylnosti na infekcie a stenčenia kože. Aby sa zabránilo život ohrozujúcim reakciám, je potrebný dôkladný klinický dohľad (pozri „Nežiaduce účinky“).

4.3 Kontraindikácie

- Systémová plesňová infekcia; systémová infekcia, pokiaľ nie je použitá špecifická protiinfekčná terapia.
- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek inú zložku tohto lieku.
- Podávanie živých vírusových vakcín (pozri „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).
- Peptický vred.
- Akútna tuberkulóza.

- Akútna psychóza.
- V mieste injekcie:
 - bakteriémiia,
 - systémové plesňové infekcie,
 - nestabilné kĺby,
 - infekcie v mieste vpichu, napr. septická artritída spôsobená kvapavkou alebo tuberkulózou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Po uvedení lieku na trh bol hlásený syndróm z rozpadu nádoru (TLS) u pacientov s hematologickými malignitami po použití samotného dexametazónu alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami. Pacientov s veľkým rizikom TLS, ako sú pacienti s vysokou mierou proliferácie, veľkou nádorovou záťažou a veľkou citlivosťou na cytotoxické látky, je potrebné starostlivo sledovať a prijať príslušné preventívne opatrenia.

Pacienti a/alebo opatrovatelia majú byť upozornení, že pri liečbe systémovými steroidmi sa môžu vyskytnúť potenciálne závažné psychiatrické nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8). Príznaky sa zvyčajne prejavujú v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov od začiatku liečby. Riziká môžu byť vyššie pri vysokých dávkach/systémovej expozícii (pozri tiež časť 4.5 Farmakokinetické interakcie, ktoré môžu zvyšovať riziko vedľajších účinkov), aj keď úrovne dávky neumožňujú predpovedať nástup, typ, závažnosť alebo trvanie reakcií. Väčšina reakcií sa obnoví buď po znížení dávky alebo po vysadení, aj keď môže byť potrebná špecifická liečba. Pacienti/opatrovatelia majú byť upozornení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia znepokojujúce psychologické príznaky, najmä ak existuje podozrenie na depresívnu náladu alebo samovražedné myšlienky. Pacienti/opatrovatelia by mali byť tiež upozornení na možné psychiatrické poruchy, ktoré sa môžu vyskytnúť buď počas znižovania dávky/vysadzovania systémových steroidov, alebo bezprostredne po nich. Aj keď sa tieto reakcie zaznamenali zriedkavo.

Osobitná opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia systémových kortikosteroidov u pacientov s existujúcou alebo predchádzajúcou anamnézou závažných afektívnych porúch u nich samotných alebo u ich príbuzných prvého stupňa. Patria sem depresívne alebo maniodepresívne choroby a predchádzajúce steroidné psychózy.

Časté intraartikulárne injekcie počas dlhšieho obdobia môžu viesť k deštrukcii kĺbov s nekrózou kostí. Intraartikulárna injekcia kortikosteroidov môže spôsobiť systémové nežiaduce reakcie vrátane supresie nadobličiek.

Nežiaduce účinky možno minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky po minimálnu dobu. Na správne titrovanie dávky podľa aktivity ochorenia je potrebné časté sledovanie pacienta. Ak je možné zníženie dávky, zníženie by malo byť postupné (pozri časť „Dávkovanie a spôsob podávania“).

Kortikosteroidy môžu zhoršiť systémové plesňové infekcie, a preto by sa nemali používať v prípade výskytu takýchto infekcií, pokiaľ nie sú potrebné na kontrolu liekových reakcií spôsobených amfotericínom. Ďalej boli hlásené prípady, keď po súčasnom užití amfotericínu a hydrokortizónu nasledovalo zväčšenie srdca a kongestívne zlyhanie.

Priemerné a veľké dávky hydrokortizónu alebo kortizónu môžu spôsobiť zvýšenie krvného tlaku, zadržiavanie solí a vody a zvýšené vylučovanie draslíka, ale tieto účinky sa s menšou pravdepodobnosťou vyskytnú u syntetických derivátov, pokiaľ sa nepoužívajú vo veľkých dávkach. Môže byť potrebné obmedziť príjem solí v strave a doplniť draslík. Všetky kortikosteroidy zvyšujú vylučovanie vápnika.

Má sa vziať do úvahy pomalšia rýchlosť absorpcie intramuskulárnym podaním.

U pacientov liečených kortikosteroidmi, ktorí sú vystavení neobvyklému stresu (napr. súbežné ochorenie, trauma alebo chirurgické zákroky), sa má dávka zvýšiť pred stresovou situáciou, počas nej a po stresovej situácii. Sekundárna adrenokortikálna nedostatočnosť vyvolaná liekom môže byť výsledkom príliš rýchleho vysadenia kortikosteroidov a môže sa minimalizovať postupným

znižovaním dávky, ktorá sa bude postupne znižovať v priebehu týždňov a mesiacov, v závislosti od dávky a trvania liečby, ale môže pretrvávajúť až jeden rok po ukončení liečby. V každej stresovej situácii počas tohto obdobia by sa preto mala znovu nasadiť liečba kortikosteroidmi. Ak pacient už dostáva kortikosteroidy, súčasné dávkovanie sa musí dočasne zvýšiť. Soľ a/alebo mineralokortikoid by sa mali podávať súbežne, pretože môže byť narušená sekrécia mineralokortikoidov.

Vysadenie kortikosteroidov po dlhodobej liečbe môže spôsobiť abstinenčné príznaky, vrátane horúčky, myalgie, artralgie a malátnosti. K tomu môže dôjsť u pacientov aj bez známok adrenálnej insuficiencie.

U pacientov, ktorí dostávali viac ako fyziologické dávky systémových kortikosteroidov (približne 1 mg dexametazónu) po dobu dlhšiu ako tri týždne, nemá byť vysadenie náhle. To, ako by sa malo vykonať zníženie dávky, závisí vo veľkej miere od toho, či je pravdepodobné, že dôjde k relapsu ochorenia v dôsledku zníženia dávky systémovo podávaných kortikosteroidov. Počas vysadenia môže byť potrebné klinické zhodnotenie aktivity ochorenia. Ak je nepravdepodobné, že dôjde k relapsu choroby po vysadení systémových kortikosteroidov, ale nie je isté, či dôjde k supresii osi hypotalamus-hypofýza- nadobličky (HPA), dávka systémových kortikosteroidov sa môže rýchlo znížiť na fyziologické dávky. Akonáhle sa dosiahne denná dávka 1 mg dexametazónu, znižovanie dávky by malo byť pomalšie, aby sa os HPA mohla zotaviť.

Náhle prerušenie liečby systémovo podávanými kortikosteroidmi po liečebnom cykle trvajúcim tri týždne je vhodné za predpokladu, že je nepravdepodobné, že dôjde k relapsu ochorenia. Je nepravdepodobné, že náhle vysadenie dávok až do 6 mg dexametazónu denne podávaných počas troch týždňov povedie u väčšiny pacientov ku klinicky významnej supresii osi HPA. U nasledujúcich skupín pacientov je potrebné zvažovať postupné vysadenie systémovej liečby kortikosteroidmi aj po cykloch trvajúcich tri týždne alebo menej:

- pacienti, ktorí opakovane dostávali systémové kortikosteroidy, najmä ak ich užívali dlhšie ako tri týždne,
- ak bola predpísaná liečba kratšia ako jeden rok od ukončenia dlhodobej liečby (mesiace alebo roky),
- pacienti, ktorí môžu mať iné dôvody pre adrenokortikálnu nedostatočnosť ako liečba exogénnymi kortikosteroidmi,
- pacienti užívajúci dávky systémových kortikosteroidov vyššie ako 6 mg dexametazónu denne,
- pacienti opakovane užívajúci dávky večer.

Pacienti by mali mať pri sebe karty liečba steroidmi, ktoré poskytujú jasný návod na preventívne opatrenia, ktoré treba prijať na minimalizáciu rizika a ktoré poskytujú podrobnosti o predpisujúcom lekárovi, lieku, dávkovaní a trvaní liečby.

Pretože u pacientov liečených parenterálnymi kortikosteroidmi sa zriedkavo vyskytli anafylaktoidné reakcie, je potrebné pred podaním kortikosteroidov urobiť príslušné preventívne opatrenia, najmä ak mal pacient v minulosti alergiu na akýkoľvek liek.

Podávanie živých vírusových vakcín je kontraindikované u jedincov dostávajúcich imunosupresívne dávky kortikosteroidov. Ak sa inaktivované vírusové alebo bakteriálne vakcíny podávajú jednotlivcom, ktorí dostávajú imunosupresívne dávky kortikosteroidov, je možné, že sa nedosiahne očakávaná odpoveď na sérové protilátky. Môžu sa však uskutočniť imunizačné postupy u pacientov, ktorí dostávajú kortikosteroidy ako substitučnú liečbu, napr. na Addisonovu chorobu.

Správy z literatúry naznačujú zjavnú súvislosť medzi použitím kortikosteroidov a prasknutím voľnej steny ľavej komory po nedávnom infarkte myokardu; preto by sa liečba kortikosteroidmi mala u týchto pacientov používať s veľkou opatnosťou.

Použitie Dexamethasone Noridem pri aktívnej tuberkulóze by sa malo obmedziť na tie prípady fulminujúcej alebo diseminovanej tuberkulózy, pri ktorých sa kortikosteroid používa na liečbu tohto ochorenia v spojení s vhodným antituberkulóznym režimom. Ak sú kortikosteroidy indikované u pacientov s latentnou tuberkulózou alebo tuberkulínovou reaktivitou, je potrebné ich pozorne

sledovať, pretože môže dôjsť k reaktivácii. Počas dlhodobej liečby kortikosteroidmi by títo pacienti mali dostávať profylaktickú antimikrobiálnu liečbu.

Kortikosteroidy môžu maskovať niektoré prejavy infekcie a počas ich používania sa môžu objaviť nové infekcie. Potlačenie zápalovej reakcie a imunitných funkcií zvyšuje náchylnosť na infekcie a ich závažnosť. Klinický obraz môže byť často atypický a závažné infekcie, ako je septikémia a tuberkulóza, môžu byť maskované až do rozpoznania a môžu sa dostať do pokročilého štádia. Môže dôjsť k zníženej odolnosti organizmu a neschopnosti lokalizovať infekciu.

Výsledky štúdií ukazujú, že použitie kortikosteroidov pri cerebrálnej malárii je spojené s dlhotrvajúcou kómou a zvýšeným výskytom zápalu pľúc a gastrointestinálneho krvácania.

Osobitná pozornosť sa má venovať ovčím kiahňam, pretože toto normálne menej časté ochorenie môže byť u imunosuprimovaných pacientov smrteľné. Pacientom (alebo rodičom detí) bez jednoznačnej anamnézy kiahní je potrebné odporučiť, aby sa vyhýbali blízkym osobným kontaktom s osobami trpiacimi ovčimi kiahňami alebo herpes zoster, a ak sú im vystavení, mali by okamžite vyhľadať lekársku pomoc. U exponovaných neimúnnych pacientov užívajúcich systémové kortikosteroidy alebo u tých, ktorí ich užívali počas predchádzajúcich troch mesiacov, je nutná pasívna imunizácia imunoglobulínom proti vírusu varicella/zoster (VZIG); toto má byť podané do desiatich dní po kontakte s ovčimi kiahňami.

Ak sa potvrdí diagnóza ovčích kiahní, ochorenie si vyžaduje odbornú starostlivosť a neodkladnú liečbu.

Liečba kortikosteroidmi sa nemá prerušovať a môže byť potrebné dávku zvýšiť.

Osýpky môžu mať u pacientov s oslabenou imunitou vážnejší, alebo dokonca fatálny priebeh. U týchto detí alebo dospelých je potrebné zvlášť dbať na to, aby sa zabránilo vystaveniu osýpkam. Ak je pacient vystavený, môže byť indikovaná profylaxia intramuskulárne zmiešaným imunoglobulínom (IG). Exponovaným pacientom sa má odporučiť, aby bezodkladne vyhľadali lekársku pomoc.

Kortikosteroidy môžu aktivovať latentnú amébiázu alebo strongyloidózu alebo zhoršovať aktívne ochorenie. Preto sa odporúča vylúčiť latentnú alebo aktívnu amébiázu a strongyloidózu pred zahájením liečby kortikosteroidmi u každého pacienta s rizikom alebo s príznakmi niektorého z týchto stavov.

Dlhodobé užívanie kortikosteroidov môže spôsobiť zadné subkapsulárne katarakty, glaukóm s možným poškodením optických nervov a môže zvýšiť vznik sekundárnych očných infekcií spôsobených plesňami alebo vírusmi.

Kortikosteroidy môžu zvyšovať alebo znižovať pohyblivosť a počet spermií.

Očakáva sa, že súbežná liečba inhibítormi CYP3A, vrátane liekov obsahujúcich kobicistat, zvyšuje riziko systémových vedľajších účinkov. Je potrebné sa vyhnúť kombinácii, pokiaľ prínos neprevažuje nad zvýšeným rizikom systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov. V takom prípade majú byť pacienti sledovaní kvôli možným vedľajším účinkom systémových kortikosteroidov.

Pacientom s ochorením COVID-19, ktorí sú už liečení systémovými (perorálnymi) kortikosteroidmi z iných dôvodov (napr. pacienti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc) ale nevyžadujú prísun kyslíka, sa systémové kortikosteroidy nemajú vysadiť.

Osobitné opatrenia:

Osobitná opatrnosť je potrebná pri zvážení použitia systémových kortikosteroidov u pacientov s nasledujúcimi stavmi – renálna insuficiencia, hypertenzia, cukrovka – alebo u pacientov s rodinnou anamnézou cukrovky, kongestívneho srdcového zlyhania, osteoporózy, predchádzajúcej steroidnej myopatie, glaukómu (alebo glaukómu v rodinnej anamnéze), myasthenia gravis, nešpecifickéj ulceróznej kolitídy, divertikulitídy, čerstvej anastomózy čreva, aktívneho alebo latentného peptického vredu, s existujúcimi alebo predchádzajúcimi anamnézami závažných afektívnych porúch (najmä predchádzajúcej steroidnej psychózy), zlyhania pečene a epilepsie. Je potrebné ich časté sledovanie.

Prejavy peritoneálneho podráždenia po gastrointestinálnej perforácii u pacientov užívajúcich veľké dávky kortikosteroidov môžu byť minimálne alebo môžu chýbať. Tuková embólia sa uvádza ako možná komplikácia hyperkortizolizmu.

Kortikosteroidy majú zvýšený účinok u pacientov s hypotyreózou a u pacientov s cirhózou.

U pacientov s očným herpes simplex sa kortikosteroidy majú používať opatrne z dôvodu možnej perforácie rohovky.

Lokálna injekcia kortikosteroidov má prebiehať v aseptickom prostredí, aby sa znížilo konkrétne riziko bakteriálnej infekcie, je potrebné sa vyhnúť injekcii kortikosteroidu do infikovaného miesta.

K vylúčeniu septického procesu je potrebné príslušné vyšetrenie kĺbových tekutín.

Výrazné zvýšenie bolesti sprevádzané lokálnym opuchom, ďalšie obmedzenie pohybu kĺbov, horúčka a malátnosť naznačujú septickú artritídu. Ak sa táto komplikácia vyskytne a diagnóza sepsy sa potvrdí, má sa zahájiť vhodná antimikrobiálna liečba.

Pacienti by mali pochopiť veľký význam toho, aby sa napriek symptomatickému zlepšeniu nadmerne nepoužívali choré kĺby.

Kortikosteroidy sa nemajú injikovať do nestabilných kĺbov.

Bolo hlásené, že časté intraartikulárne injekcie spôsobujú rozvoj Charcotových artropatií.

Pediatrická populácia

Predčasne narodení novorodenci:

Dostupné dôkazy naznačujú dlhodobé nežiaduce účinky na vývoj nervového systému po skorej liečbe (< 96 hodín) predčasne narodených detí s chronickým ochorením pľúc pri začiatkových dávkach 0,25 mg/kg dvakrát denne.

Deti:

Kortikosteroidy spôsobujú spomalenie rastu v dojčenskom veku, detstve a dospievaní, čo môže byť nezvratné. Liečba by mala byť obmedzená na minimálne dávkovanie po čo najkratšiu dobu. Aby sa minimalizovalo potlačenie osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky a spomalenie rastu, liečba by sa mala, pokiaľ je to možné, obmedziť na jednu dávku každý druhý deň.

Je potrebné starostlivo sledovať rast a vývoj dojčiat a detí dlhodobou liečených kortikosteroidmi.

Dexametazón sa používal na liečbu a prevenciu chronických ochorení pľúc u predčasne narodených detí (použitie off-label). Klinické štúdie nepreukázali žiadny dlhodobý prínos v znižovaní času do výdychu, incidencii chronických pľúcnych chorôb alebo úmrtnosti. Posledné štúdie naznačujú súvislosť medzi používaním dexametazónu u predčasne narodených detí a rozvojom detskej mozgovej obrny. Z hľadiska týchto možných obáv o bezpečnosť by sa malo posúdenie prínosu a rizika vykonať individuálne pre každého pacienta

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 241,5 mg sodíka pri maximálnej jednorazovej dávke, čo zodpovedá 12,075 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Obsah propylénglykolu

Tento liek obsahuje 20 mg propylénglykolu (E 1520) na každý ml.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene vyžadujú lekárske sledovanie, pretože boli hlásené rôzne nežiaduce udalosti pripisované propylénglykolu, ako napríklad renálna dysfunkcia (akútna tubulárna nekróza), akútne renálne zlyhanie a dysfunkcia pečene.

Súbežné podávanie s akýmkoľvek substrátom alkoholdehydrogenázy, ako napríklad etanolom, môže u detí mladších ako 5 rokov vyvolať závažné nežiaduce účinky.

Súbežné podávanie s akýmkoľvek substrátom alkoholdehydrogenázy, ako napríklad etanolom, môže u novorodencov vyvolať závažné nežiaduce účinky.

Pozri tiež časť 4.6 – Fertilita, gravidita a laktácia.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kyselina acetylsalicylová sa má používať opatrne v kombinácii s kortikosteroidmi pri hypoprotrombinémii.

Kortikosteroidy zvyšujú renálny klírens salicylátov, a preto by sa dávka salicylátov mala znižovať spolu s ukončením liečby kortikosteroidmi.

Pretože fenytoín, barbituráty, efedrín, rifabutín, karbamazepín, rifampicín a aminoglutetimid môžu zvyšovať metabolický klírens kortikosteroidov, čo vedie k zníženiu hladín v krvi a zníženiu fyziologickej aktivity, bude pravdepodobne potrebné upraviť dávkovanie. Tieto interakcie interferujú výsledkom dexametazónového supresného testu, ktorý je potrebné pri podávaní týchto liekov interpretovať opatrne.

Boli hlásené falošne negatívne výsledky dexametazónového supresného testu u pacientov liečených indometacinom.

Účinnosť kumarínových antikoagulancií sa môže meniť pri súčasnej liečbe kortikosteroidmi.

U pacientov, ktorí súčasne užívajú kortikosteroidy a kumarínové antikoagulanciá, je potrebné často kontrolovať protrombínový čas, aby sa zabránilo spontánnemu krvácaniu.

Požadované účinky hypoglykemických látok (vrátane inzulínu) sú antagonizované kortikosteroidmi.

Ak sa kortikosteroidy podávajú súbežne s diuretikami znižujúcimi hladinu draslíka, je potrebné pacientov starostlivo sledovať kvôli riziku vzniku hypokaliémie.

Kortikosteroidy môžu ovplyvňovať výsledky NBT (nitrotetrazoliová modrá) testu na bakteriálne infekcie a môžu vyvolať falošne negatívny výsledok.

Inhibítory antiretrovírusovej proteázy (ritonavir, darunavir, indinavir, lopinavir, sachinavir a efavirenz) sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A. Lieky, ktoré indukujú aktivitu CYP3A, ako je dexametazón, môžu zvyšovať klírens liekov metabolizovaných CYP3A, čo vedie k zníženiu plazmatických koncentrácií.

Niektoré inhibítory antiretrovírusovej proteázy (ritonavir, indinavir) môžu byť tiež samotnými inhibítormi CYP3A, čo môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie dexametazónu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Schopnosť kortikosteroidov prechádzať placentou sa líši medzi jednotlivými liekmi, dexametazón však ľahko prestupuje placentou.

Podávanie kortikosteroidov gravidným zvieratám môže spôsobiť abnormality vývoja plodu vrátane rázštepú podnebia, spomalenia intrauterinného rastu a vrátane účinkov na rast a vývoj mozgu. Nie sú dôkazy o tom, že kortikosteroidy vedú u človeka k zvýšenému výskytu vrodených abnormalít, ako je rázštep podnebia/pier. Pozri tiež časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti.

Ak sa však kortikosteroidy podávajú dlhšie alebo opakovane počas tehotenstva, môžu zvýšiť riziko spomalenia vnútromaternicového rastu. Hypoadrenalizmus sa teoreticky môže vyskytnúť u novorodencov po prenatálnej expozícii kortikosteroidom, ale zvyčajne ustúpi spontánne po narodení a je zriedka klinicky dôležitý. Tak ako všetky lieky, aj kortikosteroidy sa majú predpisovať, iba ak prínos pre matku a dieťa preváži riziká.

Ak sú však kortikosteroidy nevyhnutné, s pacientkami s normálnym tehotenstvom sa môže zaobchádzať, akoby boli v negravidnom stave.

Dojčenie

Kortikosteroidy môžu prechádzať do materského mlieka, hoci o dexametazóne nie sú k dispozícii žiadne údaje. Dojčatá matiek, ktoré dlhodobo užívajú vysoké dávky systémových kortikosteroidov, môžu mať určitý stupeň supresie nadobličiek.

Hoci sa na zvieratách a u ľudí nepreukázalo, že propylénglykol spôsobuje reprodukčnú a vývinovú toxicitu, môže sa dostať k plodu a bol prítomný v mlieku. Podávanie propylénglykolu tehotným alebo dojčiacim pacientkam sa preto musí zvážiť individuálne.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Žiadne hlásené.

4.8 Nežiaduce účinky

Výskyt predvídateľných nežiaducich účinkov, vrátane potlačenia osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky, koreluje s relatívnou účinnosťou lieku, dávkovaním, načasovaním podávania a dĺžkou liečby (pozri „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Poruchy rovnováhy tekutín a elektrolytov:

Retencia sodíka, retencia tekutín, kongestívne zlyhanie srdca u vnímavých pacientov, strata draslíka, hypokaliemická alkalóza, hypertenzia, zvýšené vylučovanie vápnika (pozri „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Poruchy muskuloskeletálneho systému:

Svalová slabosť, steroidná myopatia, strata svalovej hmoty, osteoporóza (najmä u žien po menopauze), kompresívne zlomeniny stavcov, aseptická nekróza hláv femuru a humeru, patologická zlomenina dlhých kostí, prasknutie šľachy a vzplanutie po injekcii (po intraartikulárnom použití).

Gastrointestinálne poruchy:

Peptický vred s možnou perforáciou a krvácaním, perforácia tenkého a hrubého čreva, najmä u pacientov so zápalovým ochorením čriev, pankreatitída, distenzia brucha, ulcerózna ezofagitída, dyspepsia, kandidóza pažeráka.

Dermatologické poruchy:

Poruchy hojenia rán, tenká krehká pokožka, petechie a ekchymózy, erytém, strie, telangiektázia, akné, zvýšené potenie, možná znížená odpoveď na kožné testy, pálenie alebo trpnutie najmä v perineálnej oblasti (po intravenózne injekcii), iné kožné reakcie ako alergická dermatitída, žihľavka, angioneurotický edém a hypopigmentácia alebo hyperpigmentácia.

Neurologické poruchy:

Krče, zvýšený intrakraniálny tlak s edémom papily (pseudotumor cerebri) zvyčajne po liečbe, vertigo, bolesti hlavy, detská mozgová obrna u predčasne narodených detí.

Psychiatrické poruchy:

Široká škála psychiatrických reakcií vrátane afektívnych porúch (napríklad podráždená, euforická, depresívna a labilná nálada a samovražedné myšlienky), psychotické reakcie (vrátane mánie, bludov, halucinácií a zhoršenia schizofrénie), poruchy správania, podráždenosť, úzkosť a poruchy spánku. Boli hlásené kognitívne dysfunkcie vrátane zmätenosti a amnézie. Reakcie sú časté a môžu sa vyskytnúť u dospelých aj detí. U dospelých sa frekvencia závažných reakcií odhaduje na 5 – 6 %. Boli zaznamenané psychologické účinky pri vysadení kortikosteroidov; frekvencia nie je známa.

Endokrinné poruchy:

Menštruačné nepravidelnosti, amenorea, vývoj Cushingovho syndrómu, potlačenie rastu u detí a dospievajúcich, sekundárna adrenokortikálna a hypofyzárna ľahostajnosť (najmä v obdobiach stresu ako pri úraze, chirurgickom zákroku alebo chorobe), znížená tolerancia sacharidov, prejav latentného diabetes mellitus, zvýšené požiadavky na inzulín alebo orálne hypoglykemické liečiva podávané pri cukrovke, hirsutizmus.

Protizápalové a imunosupresívne účinky:

Zvýšená vnímavosť k infekciám a závažnosť infekcií s potlačením klinických príznakov a prejavov; oportúnne infekcie, recidíva latentnej tuberkulózy (pozri „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Oftalmologické poruchy:

Zadné subkapsulárne katarakty, zvýšený vnútroočný tlak, edém papily, stenčenie rohovky alebo skléry, exacerbácia očného vírusového ochorenia, exoftalmus glaukómu, zriedkavé prípady slepoty spojené s intralezionálnou liečbou okolo tváre a hlavy, retinopatia nedonosných detí, chorioretinopatia.

Metabolické poruchy:

Negatívna bilancia dusíka v dôsledku katabolizmu bielkovín, negatívna bilancia vápnika.

Kardiovaskulárne poruchy:

Ruptúra myokardu po nedávnom infarkte myokardu (pozri „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“), hypertrofická kardiomyopatia u dojčiat s nízkou pôrodnou hmotnosťou.

Iné:

Bola hlásená precitlivenosť vrátane anafylaxie, leukocytóza, tromboembólia, prírastok hmotnosti, zvýšená chuť do jedla, nauzea, malátnosť, štikútka a sterilný absces.

Pacienti s mnohopočetným myelómom liečení lenalidomidom alebo talidomidom v kombinácii s dexametazónom majú zvýšené riziko tromboembolických príhod vrátane hlbkej žilovej trombózy a pľúcnej embólie.

Príznaky a prejavy z vysadenia

Príliš rýchle zníženie dávky kortikosteroidov po dlhodobej liečbe môže viesť k akútnej adrenálnej insuficiencii, hypotenzii a smrti (pozri „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

V niektorých prípadoch môžu abstinenčné príznaky simulovať klinický relaps ochorenia, pre ktoré bol pacient liečený.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).*

4.9 Predávkovanie

Správy o akútnej toxicite a/alebo úmrtiach po predávkovaní glukokortikoidmi sú zriedkavé. Nie je k dispozícii žiadne antidotum. Liečba pravdepodobne nie je indikovaná pri reakciách spôsobených chronickou otravou, pokiaľ pacient nie je neobvykle vnímavý k rozvoju nežiaducich účinkov kortikosteroidov. V takom prípade by sa mala podľa potreby začať symptomatická liečba.

Anafylaktické a hypersenzitívne reakcie možno liečiť adrenalinom, umelým dýchaním pri pozitívnom tlaku a aminofylínom. Pacient má byť udržiavaný v teple a v tichu.

Biologický polčas dexametazónu v plazme je asi 190 minút.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kortikosteroidy na systémové použitie, samotné, glukokortikoidy.
ATC kód: H02AB02

Dexametazón účinkuje ako iné základné glukokortikoidy a patrí k najaktívnejším vo svojej skupine.

Glukokortikoidy sú adrenokortikálne steroidy, prirodzene sa vyskytujúce aj syntetické, ktoré sa ľahko vstrebávajú z gastrointestinálneho traktu. Majú hlboké a rozmanité metabolické účinky, a navyše modifikujú imunitné reakcie tela na rôzne podnety. Prirodzene sa vyskytujúce glukokortikoidy (hydrokortizón a kortizón), ktoré majú tiež vlastnosti zadržiavajúce soľ, sa používajú predovšetkým pre ich silné protizápalové účinky pri poruchách mnohých orgánových systémov.

Dexametazón má prevládajúcu aktivitu glukokortikoidov s malou tendenciou podporovať retenciu sodíka a vody v obličkách. Preto neponúka kompletnú substitučnú liečbu a musí byť doplnený soľou alebo desoxykortikosterónom.

Štúdia RECOVERY (Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY,¹) je skúšajúcim-iniciovaná, individuálne randomizovaná, kontrolovaná, otvorená štúdia adaptívnej platformy na vyhodnotenie účinkov potenciálnej liečby u hospitalizovaných pacientov s COVID-19.

Štúdia sa uskutočnila v 176 nemocničných organizáciách vo Veľkej Británii.

Bolo randomizovaných 6 425 pacientov, ktorí dostávali buď dexametazón (2 104 pacientov), alebo samotnú štandardnú liečbu (4 321 pacientov). 89 % pacientov malo laboratórne potvrdenú infekciu SARS-CoV-2.

Pri randomizácii dostávalo 16 % pacientov invazívnu mechanickú ventiláciu alebo mimotelovú membránovú oxygenáciu, 60 % dostávalo iba kyslík (s neinvazívnou ventiláciou alebo bez nej) a 24 % nedostávalo ani jedno.

Priemerný vek pacientov bol 66,1 +/-15,7 rokov. 36 % pacientov boli ženy. 24 % pacientov malo v anamnéze diabetes, 27 % srdcové ochorenia a 21 % chronické pľúcne ochorenia.

Primárny koncový ukazovateľ

Úmrtnosť po 28 dňoch bola signifikantne nižšia v skupine s dexametazónom ako v skupine so štandardnou liečbou, pričom úmrtia boli hlásené u 482 z 2 104 pacientov (22,9 %) a u 1 110 z 4 321 pacientov (25,7 %) (pomer výskytu 0,83; 95 % interval spoľahlivosti [IS] 0,75 až 0,93; P < 0,001). V skupine s dexametazónom bol výskyt úmrtí nižší ako v skupine so štandardnou liečbou u pacientov liečených invazívnou mechanickou ventiláciou (29,3 % oproti 41,4 %; pomer 0,64; 95 % IS 0,51 až 0,81) a u pacientov dostávajúcich doplnkovú liečbu kyslíkom bez invazívnej mechanickej ventilácie (23,3 % oproti 26,2 %; pomer rýchlosti 0,82; 95 % IS 0,72 až 0,94).

Medzi randomizovanými pacientmi, ktorí nedostávali žiadnu respiračnú podporu, účinok dexametazónu nebol jasný (17,8 % oproti 14,0 %; pomer výskytu 1,19; 95 % IS, 0,91 až 1,55).

Sekundárne koncové ukazovatele

Pacienti v skupine s dexametazónom mali kratšie trvanie hospitalizácie ako pacienti v skupine so štandardnou liečbou (medián 12 dní oproti 13 dňom) a väčšiu pravdepodobnosť prežitia do 28 dní (pomer výskytu 1,10; 95 % IS 1,03 až 1,17).

V súlade s primárnym koncovým ukazovateľom bol najväčší účinok pri prepustení do 28 dní pozorovaný u pacientov, ktorí pri randomizácii dostávali invazívnu mechanickú ventiláciu (pomer výskytu 1,48; 95 % IS, 1,16; 1,90), nasledovaný skupinou dostávajúcou iba kyslík (pomer výskytu 1,15; 95 % IS, 1,06 - 1,24) bez priaznivého účinku u pacientov, ktorí nedostávali kyslík (pomer výskytu 0,96; 95 % IS, 0,85 - 1,08).

¹ www.recoverytrial.net

| Výsledky | Dexametazón (N = 2 104) | Bežná starostlivosť (N = 4 321) | Intenzita alebo pomer rizika (95 % IS)* |
|--|----------------------------|------------------------------------|---|
| <i>počet/celkový počet pacientov (%)</i> | | | |

| Primárny koncový ukazovateľ | | | |
|---|------------------|------------------|------------------|
| Úmrtnosť po 28 dňoch | 482/2104 (22,9) | 1110/4321 (25,7) | 0,83 (0,75–0,93) |
| Sekundárny koncový ukazovateľ | | | |
| Prepustenie z nemocnice do 28 dní | 1413/2104 (67,2) | 2745/4321 (63,5) | 1,1 (1,03–1,17) |
| Invazívna mechanická ventilácia alebo úmrtie† | 456/1780 (25,6) | 994/3638 (27,3) | 0,92 (0,84–1,01) |
| Invazívna mechanická ventilácia | 102/1780 (5,7) | 285/3638 (7,8) | 0,77 (0,62–0,95) |
| Úmrtie | 387/1780 (21,7) | 827/3638 (22,7) | 0,93 (0,84–1,03) |

* Pomer výskytu bol upravený pre vek s ohľadom na výsledky 28-dennej úmrtnosti a prepustenia z nemocnice. Pomer rizika bol upravený pre vek vzhľadom na výsledky liečby invazívnou mechanickou ventiláciou alebo úmrtie a pre jednotlivé subkategórie.

† Z tejto kategórie boli vylúčení pacienti, ktorí boli randomizovaní na liečbu invazívnou mechanickou ventiláciou.

Bezpečnosť

So skúmanou liečbou súviseli štyri závažné nežiaduce udalosti (serious adverse events, SAE): dve SAE boli hyperglykémie, jedna SAE bola psychóza vyvolaná steroidmi a jedna SAE bola krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu. Všetky udalosti boli vyriešené.

Analýzy podskupín

Účinky alokácie dexametazónu na úmrtnosť po 28 dňoch podľa veku a respiračnej podpory pri randomizácii.²

| | Dexametazón | Bežná starostlivosť | | RR (95% IS) | |
|--|---------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--|
| Bez kyslíka ($\chi^2 = 0,70$; $p = 0,40$) | | | | | |
| < 70 | 10/197 (5,1 %) | 18/462 (3,9 %) | | 1,31 (0,60–2,83) | |
| $\geq 70 < 80$ | 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) | |
| Medzisúčet | 89/501 (17,8 %) | 145/1 034 (14 %) | | 1,19 (0,91–1,55) | |
| Len s kyslíkom ($\chi^2 = 2,54$; $p = 0,11$) | | | | | |
| < 70 | 53/675 (7,9 %) | 193/1473 (13,1 %) | | 0,58 (0,43–0,78) | |
| $\geq 70 < 80$ | 104/306 (34 %) | 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) | |
| Medzisúčet | 298/1 279 (23,3 %) | 682/2 604 (26,2 %) | | 0,82 (0,72–0,94) | |
| Mechanická ventilácia ($\chi^2 = 0,28$; $p = 0,60$) | | | | | |
| < 70 | 66/269 (24,5 %) | 217/569 (38,1 %) | 0,61 (0,46–0,81) | | |
| $\geq 70 < 80$ | 26/49 (53,1 %) | 58/104 (55,8 %) | 0,85 (0,53–1,34) | | |
| ≥ 80 | 3/6 (50 %) | 8/10 (80 %) | 0,39 (0,10–1,47) | | |
| Medzisúčet | 95/324 (29,3 %) | 283/683 (41,4 %) | 0,64 (0,51–0,81) | | |
| Všetci účastníci | 482/2 104 (22,9 %) | 1110/4 321 (25,7 %) | | 0,83 (0,75–0,93) | |
| | | | | $p < 0,001$ | |
| | | Dexametazón zlepšenie | Bežná starostlivosť zlepšenie | | |

Účinky alokácie dexametazónu na úmrtnosť po 28-dňoch podľa respiračnej podpory pri randomizácii a anamnézy chronických ochorení.^{2,3}

| | Dexametazón | Bežná starostlivosť | | RR (95% IS) |
|--|---------------------------|------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| Bez kyslíka ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,78$) | | | | |
| Predchádzajúce ochorenie | 65/313 (20,8 %) | 100/598 (16,7 %) | | 1,22 (0,89–1,66) |
| Bez predchádzajúceho ochorenia | 24/188 (12,8 %) | 45/436 (10,3 %) | | 1,12 (0,68–1,83) |
| Medzisúččet | 89/501 (17,8 %) | 145/1 034 (14 %) | | 1,19 (0,91–1,55) |
| Len kyslík ($\chi^2 = 2,05$; $p = 0,15$) | | | | |
| Predchádzajúce ochorenie | 221/702 (31,5 %) | 481/1 473 (32,7 %) | | 0,88 (0,75–1,03) |
| Bez predchádzajúceho ochorenia | 77/577 (13,3 %) | 201/1 131 (17,8 %) | | 0,70 (0,54–0,91) |
| Medzisúččet | 298/1 279 (23,3 %) | 682/2 604 (26,2 %) | | 0,82 (0,72–0,94) |
| Mechanická ventilácie ($\chi^2 = 1,52$; $p = 0,22$) | | | | |
| Predchádzajúce ochorenie | 51/159 (32,1 %) | 150/346 (43,4 %) | | 0,75 (0,54–1,02) |
| Bez predchádzajúceho ochorenia | 44/165 (26,7 %) | 133/337 (39,5 %) | | 0,56 (0,40–0,78) |
| Medzisúččet | 95/324 (29,3 %) | 283/683 (41,4 %) | | 0,64 (0,51–0,81) |
| Všetci účastníci | 482/2 104 (22,9 %) | 1 110/4 321 (25,7 %) | | 0,83 (0,75–0,93) |
| | | | p < 0,001 | |
| | | Dexametazón zlepšenie | Bežná starostlivosť zlepšenie | |

^{2,3} (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>)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologický polčas dexametazónu v plazme je asi 190 minút.

Väzba dexametazónu na plazmatické bielkoviny je menšia ako u väčšiny ostatných kortikosteroidov a odhaduje sa na asi 77 %.

Až 65 % dávky sa vylúči močom za 24 hodín, rýchlosť vylučovania sa zvýši po súčasnom podaní fenytoínu.

Zdá sa, že účinnejšie halogénované kortikosteroidy, ako je dexametazón, prechádzajú placentárnou bariérou s minimálnou inaktiváciou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách sa rázštep podnebia pozoroval u potkanov, myší, škrečkov, králikov, psov a primátov; nie u koní a oviec. V niektorých prípadoch boli tieto odchýlky kombinované s poruchami centrálného nervového systému a srdca. U primátov boli po expozícii pozorované účinky na mozog. Intrauterinný rast sa navyše môže oneskoriť. Všetky tieto účinky sa pozorovali pri vysokých dávkach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Propylénglykol (E1520)
Edetan disodný
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Dexametazón je fyzikálne nekompatibilný s daunorubicínom, doxorubicínom, vankomycínom, difenhydramínom (s lorazepamom a metoklopramidom) a metaraminol bitarátom a nemal by sa miešať s roztokmi obsahujúcimi tieto liečivá. Je tiež nekompatibilný s doxapramom a glykopyrolátom v injekčnej striekačke a s ciprofloxacínom, idarubicínom a midazolamom v injekciách v mieste Y (zmes 1 : 1).

6.3 Čas použiteľnosti

Balenie na predaj: 24 mesiacov.

Pri použití: Chemická a fyzikálna stabilita po otvorení bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 25 °C, chránená pred svetlom, po zriedení rozpúšťadlami uvedenými v časti 6.6. Zriedený liek sa má použiť do 24 hodín a po použití sa má zlikvidovať.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po otvorení. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemali by byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ zriedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Všetka nepoužitá časť lieku sa má zlikvidovať ihneď po použití.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.
Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.
Uchovávajúte ampulku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka z číreho skla typu I obsahujúca 1 ml injekčného roztoku.
Ampulka z číreho skla typu I obsahujúca 2 ml injekčného roztoku.
Ampulka z číreho skla typu I obsahujúca 5 ml injekčného roztoku.

Veľkosti balenia po 1, 5, 10, 20, 50 a 100 ampuliek s 1 ml injekčného roztoku.
Veľkosti balenia po 1, 5, 10, 20, 50 a 100 ampuliek s 2 ml injekčného roztoku.
Veľkosti balenia po 1, 5, 10, 20, 50 a 100 ampuliek s 5 ml injekčného roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak sa Dexamethasone Noridem podáva intravenóznou infúziou, ako rozpúšťadlá sa odporúčajú 5 % roztok glukózy vo vode a 0,9 % roztok chloridu sodného. Presná koncentrácia dexametazónu v jednej infúzii by mala byť stanovená podľa požadovanej dávky, príjmu tekutín pacienta a požadovanej rýchlosti odkvapkávania.

Tento liek neobsahuje konzervačné látky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Noridem Enterprises Limited, Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nicosia, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0083/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. apríla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2021