

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DEXAMED

8 mg/2 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna ampulka (= 2 ml) obsahuje 8,75 mg disodnej soli dexametazón-fosfátu, čo je ekvivalent 8 mg dexametazón-fosfátu.

Pomocné látky so známym účinkom: metyl-hydroxybenzoát (E218)(1,8 mg/ml), propyl-hydroxybenzoát (0,2 mg/ml), benzylalkohol (20,9 mg/ml)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry bezfarebný až mierne žltkastý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Systémové podanie

- Mozgový edém spôsobený nádorom mozgu, neurochirurgickým zákrokom, abscesom mozgu, bakteriálnou meningitídou
- Traumatický šok/profylaxia posttraumatického šoku pľúc
- Závažný, akútny astmatický záchvat
- Počiatočná parenterálna liečba rozsiahlych akútnych závažných kožných ochorení, ako je erytrodermia, pemfigus vulgaris a akútny ekzém
- Počiatočná parenterálna liečba autoimunitných ochorení, ako je systémový lupus erythematosus (najmä viscerálnych foriem)
- Aktívna reumatoidná artritída so závažným progredujúcim priebehom, napr. forma vedúca k rýchlej deštrukcii kĺbov a/alebo s prejavmi mimokĺbového postihnutia
- Závažné infekčné ochorenia s toxickými stavmi (napr. tuberkulóza, brušný týfus, brucelóza) len ako doplnková liečba k súbežnej antiinfekčnej liečbe
- Paliatívna liečba zhubných nádorov
- Profylaxia a terapia pooperačného alebo cytostatikami vyvolaného vracania ako súčasť antiemetickej liečby
- DEXAMED je indikovaný na liečbu koronavírusového ochorenia 2019 (COVID-19) u dospelých a dospievajúcich pacientov (vo veku 12 rokov a starších, s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg), ktorí potrebujú doplnkovú kyslíkovú terapiu.

Lokálne podanie

- Intraartikulárna injekcia: pretrvávajúci zápal v jednom alebo viacerých kĺboch po liečbe chronického zápalového ochorenia kĺbov, aktivovaná artróza, akútne formy periarthritis humeroscapularis
- Infiltračná liečba (ak je prísne indikovaná): nebakteriálna tendovaginitída a burzitída, periarthropatia, inzertná tendinopatia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Veľkosť dávky závisí od typu a závažnosti ochorenia a od individuálnej odpovede pacienta na liečbu. Vo všeobecnosti sa používajú relatívne vysoké počiatočné dávky, ktoré musia byť pri akútnom závažnom ochorení ešte podstatne vyššie ako pri chronickom ochorení.

Ak nie je predpísané inak, pre dávkovanie platia nasledujúce odporúčania:

Systémové podanie

- Mozgový edém: veľkosť dávky závisí od príčiny a závažnosti, na začiatku 8 – 10 mg (do 80 mg) i.v., potom 16 – 24 mg (do 48 mg) denne rozdelených do 3 – 4 (6) jednotlivých i.v. dávok v priebehu 4 – 8 dní. Počas rádioterapie a pri konzervatívnej liečbe neoperovateľných nádorov mozgu môže byť potrebné dlhodobé podávanie lieku DEXAMED v nižších dávkach.
- Mozgový edém spôsobený bakteriálnou meningitídou: 0,15 mg/kg telesnej hmotnosti každých 6 hodín počas 4 dní, deti 0,4 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 2 dní, pred prvou dávkou antibiotík.
- Posttraumatický šok/profylaxia posttraumatického šoku pľúc: na začiatku 40 – 100 mg (deti 40 mg) i.v., opakovaná dávka po 12 hodinách alebo 16 – 40 mg každých 6 hodín počas 2 – 3 dní.
- Anafylaktický šok: Primárna injekcia adrenalinu i.v., následne 40 – 100 mg (deti 40 mg) i.v., v prípade potreby opakovaná injekcia.
- Závažný akútny astmatický záchvat: dospelí: 8 – 20 mg i.v. čo najskôr, v prípade potreby opakujte injekciu 8 mg každé 4 hodiny. Deti: 0,15 – 0,3 mg/kg telesnej hmotnosti i.v. alebo perorálne alebo na začiatku 1,2 mg/kg telesnej hmotnosti ako bolus, potom 0,3 mg/kg každých 4 – 6 hodín. Dodatočne sa môžu podávať aj aminofylín a sekretolytiká.
- Akútne kožné ochorenia: v závislosti od typu a rozsahu ochorenia, denná dávka 8 – 40 mg i.v., v ojedinelých prípadoch až 100 mg. Nasleduje perorálna liečba v znižujúcich sa dávkach.
- Aktívna fáza systémových reumatických ochorení: systémový lupus erythematosus 6 – 16 mg/deň.
- Aktívna reumatoidná artritída so závažnou progredujúcou formou: pri rýchlo deštruktívnych formách 12 – 16 mg/deň, pri mimokĺbových prejavoch 6 – 12 mg/deň.
- Závažné infekčné ochorenia s toxickými stavmi (napr. tuberkulóza, brušný týfus; len ako doplnková liečba k súbežnej antiinfekčnej liečbe) 4 – 20 mg/deň i.v., v zriedkavých prípadoch (napr. brušný týfus) úvodná dávka do 200 mg.
- Paliatívna liečba zhubných nádorov: úvodná dávka 8 – 16 mg/deň, 4 – 12 mg/deň pri dlhodobej liečbe.
- Profylaxia a liečba vracania vyvolaného cytostatikami: 10 – 20 mg i.v. alebo perorálne pred začatím chemoterapie, potom 4 – 8 mg 2 až 3-krát denne počas 1 – 3 dní (stredne emetogénna chemoterapia) alebo v prípade potreby až 6 dní (vysoko emetogénna chemoterapia).
- Profylaxia a terapia pooperačného vracania: jednorazová dávka 8 – 20 mg i.v. pred operáciou, u detí od 2 rokov: 0,15 – 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti (max. 16 mg).

Liečba ochorenia COVID-19

Dospelí

6 mg intravenózne, jedenkrát denne, v trvaní liečby do 10 dní.

Pediatrická populácia

Pediatrickým pacientom (dospiievajúcim vo veku 12 rokov a starším) sa odporúča podávať 6 mg/dávka intravenózne jedenkrát denne v trvaní liečby do 10 dní. Dĺžka liečby sa má riadiť klinickou odpoveďou a individuálnymi požiadavkami pacienta.

Starší pacienti, pacienti s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene

Nie je potrebná úprava dávky.

Lokálne podanie

Lokálna infiltrácia a injekčná liečba sa zvyčajne vykonáva s dávkou 4 – 8 mg, na injekciu do malých kĺbov postačuje 2 mg dexametazón-21-dihydrogénfosfátu.

Spôsob podávania

DEXAMED sa má injektovať alebo infundovať pomaly (2 – 3 minúty) intravenózne, ale môže sa podať aj intramuskulárne, ak sú prítomné žilové ťažkosti a obehový systém je neporušený. DEXAMED sa môže aplikovať infiltratívne a intraartikulárne. Trvanie aplikácie závisí od indikácie.

V prípade hypotyreózy alebo cirhózy pečene môžu byť dostatočné nižšie dávky alebo môže byť potrebné zníženie dávky.

Intraartikulárne injekcie sa považujú za otvorené kĺbové zákroky a majú sa vykonávať len za prísne aseptických podmienok. Na úspešné zmiernenie príznakov zvyčajne stačí jedna intraartikulárna injekcia. Ak je ďalšia injekcia potrebná, má sa podať najskôr po 3 – 4 týždňoch. Počet injekcií do kĺbu má byť obmedzený na 3 – 4. Lekárske vyšetrenie kĺbu je indikované najmä po opakovaných injekciách.

Infiltrácia: DEXAMED sa má infiltrovať do oblasti najväčšej bolesti alebo úponu šľachy. Pozor, injekcia sa nesmie podať do šľachy! Je potrebné vyhnúť sa injekciám v krátkych intervaloch a dodržiavať prísne aseptické opatrenia.

Informácie o použití injekčného roztoku

Používajte len číre roztoky. Obsah ampulky je určený len na jednorazové použitie. Všetok nespotrebovaný injekčný roztok sa musí zlikvidovať.

Informácie o kompatibilite s infúznymi roztokmi pozri v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Intraartikulárne podanie je kontraindikované v nasledujúcich prípadoch:

- Infekcia vnútri liečeného kĺbu alebo v jeho bezprostrednej blízkosti
- Bakteriálna artritída
- Nestabilita liečeného kĺbu
- Zvýšené krvácanie (spontánne alebo v dôsledku užívania antikoagulancií)
- Periarikulárna kalcifikácia
- Avaskulárna nekróza kosti
- Ruptúra šľachy
- Charcotov kĺb

Bez kauzálnej liečby infekcie v oblasti aplikácie je infiltrácia kontraindikovaná.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Po podaní dexametazónu boli pozorované ojedinelé prípady anafylaktickej reakcie so zlyhaním krvného obehu, zástavou srdca, srdcovou arytmiou, bronchospazmom a/alebo poklesom alebo zvýšením krvného tlaku.

Liečba liekom DEXAMED môže zvýšiť riziko bakteriálnych, vírusových, parazitárnych, oportúnnych a plesňových infekcií v dôsledku imunosupresie. Príznaky existujúcej alebo rozvíjajúcej sa infekcie môžu byť maskované, čo sťažuje diagnostiku. Latentné infekcie, ako je tuberkulóza alebo hepatitída B, sa môžu reaktivovať.

Ak počas liečby liekom DEXAMED nastanú určité stresové situácie (nehoda, operácia, pôrod atď.), môže byť potrebné dočasné zvýšenie dávky.

Podávanie systémových kortikosteroidov sa nemá prerušiť u pacientov s COVID-19, ktorí už sú liečení systémovými (perorálnymi) kortikosteroidmi z iných dôvodov (napr. pacienti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc), ale potrebujú doplnkový prísun kyslíka.

Pri nasledujúcich stavoch sa má liečba liekom DEXAMED podávať len v nevyhnutných prípadoch a v prípade potreby súbežne s antiinfekčnou liečbou:

- akútne vírusové infekcie (hepatitída B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, keratitis herpetica)
- HBsAg pozitívna chronická aktívna hepatitída
- približne 8 týždňov pred a 2 týždne po očkovaní živými vakcínami
- systémové mykózy a parazitózy (napr. nematódy)
- u pacientov s potvrdenou alebo podozrivou strongyloidózou (infekcie spôsobené parazitom *Strongyloides*) môžu glukokortikoidy viesť k aktivácii a masívnemu premnoženiu parazitov
- poliomyelitída
- lymfadenitída po BCG vakcinácii
- akútne a chronické bakteriálne infekcie
- v prípade tuberkulózy v anamnéze, používajte tento liek len pri súbežnom podávaní tuberkulostatík.

Liečba liekom DEXAMED by sa mala podávať len vtedy, ak je prísne indikovaná a prípadne súbežne s inou špecifickou liečbou týchto ochorení:

- gastrointestinálne vredy
- osteoporóza
- závažné zlyhanie srdca
- ťažko kontrolovateľná hypertenzia
- ťažko kontrolovateľný diabetes mellitus
- psychiatrické ochorenia (vrátane anamnézy) vrátane samovražedných sklonov. V tomto prípade sa odporúča neurologické alebo psychiatrické vyšetrenie.
- glaukóm so zatvoreným a otvoreným uhlom. Odporúča sa oftalmologické sledovanie a doplnková liečba.

- ulcerácia a poškodenie rohovky. Odporúča sa oftalmologické sledovanie a doplnková liečba.

Vzhľadom na riziko perforácie črevnej steny sa má DEXAMED pri týchto stavoch používať len v prísne indikovaných prípadoch a pod náležitým dohľadom:

- ťažká ulcerózna kolitída s hroziacou perforáciou, prípadne bez peritoneálneho podráždenia
- divertikulitída
- enteroanastomózy (bezprostredne po operácii).

U pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky glukokortikoidov, môžu byť príznaky peritoneálneho podráždenia po gastrointestinálnej perforácii neidentifikovateľné.

Pri podaní lieku DEXAMED diabetickým pacientom je potrebné zvážiť zvýšenie dávky inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Počas liečby liekom DEXAMED je potrebné pravidelné sledovanie krvného tlaku, najmä u pacientov s hypertenziou pri užívaní vysokých dávok, ktorú je ťažké kontrolovať.

Pacienti so závažným srdcovým zlyhaním by mali byť pozorne sledovaní, pretože existuje riziko zhoršenia ich stavu.

U pacientov liečených vysokými dávkami dexametazónu sa môže vyskytnúť bradykardia.

Môžu sa vyskytnúť závažné anafylaktické reakcie.

Ak sa glukokortikoidy podávajú spolu s fluorochinolónmi, zvyšuje sa riziko porúch šliach, tendinitídy a ruptúry šliach.

Prejavy ochorenia myasthenia gravis sa môžu na začiatku liečby liekom DEXAMED zhoršiť.

Očkovanie inaktivovanými vakcínami je vo všeobecnosti možné. Treba však poznamenať, že imunitná odpoveď, a teda aj úspešnosť očkovania, môže byť narušená vyššími dávkami kortikosteroidov.

Pri podaní vysokých dávok je potrebné dbať na dostatočný príjem draslíka a obmedzenie príjmu sodíka a tiež je potrebné monitorovať hladiny draslíka v sére.

Náhle ukončenie liečby po viac ako 10 dňoch môže viesť k exacerbácii alebo opätovnému výskytu pôvodného ochorenia a tiež k výskytu akútnej adrenálnej insuficiencie/syndrómu z vysadenia glukokortikoidu. Preto ak je potrebné prerušiť liečbu, dávka sa má znižovať pomaly.

Vírusové infekcie (ovčie kiahne, osýpky) môžu byť u pacientov liečených glukokortikoidmi obzvlášť závažné. Osobitná opatrnosť sa odporúča u pacientov so zníženou imunitou, u pacientov, ktorí neprekonali osýpky alebo ovčie kiahne alebo sú v kontakte s osobami s niektorým z týchto ochorení.

V rámci skúseností po uvedení lieku na trh bol u pacientov s hematologickými malignitami po použití samotného dexametazónu alebo v kombinácii s inými chemoterapeutikami hlásený syndróm z rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome, TLS). Pacienti s vysokým rizikom TLS, ako napríklad pacienti s vysokou mierou proliferácie, vysokou nádorovou záťažou a vysokou citlivosťou na cytostatiká, majú byť starostlivo monitorovaní a majú sa u nich zaviesť vhodné preventívne opatrenia.

Feochromocytómová kríza

Feochromocytómová kríza, ktorá môže byť smrteľná, bola hlásená po podávaní systémových kortikosteroidov. Kortikosteroidy majú byť podávané pacientom so suspektným alebo identifikovaným feochromocytómom len po dôkladnom zvážení prínosu a rizík.

Poruchy zraku

Pri systémovom a lokálnom používaní kortikosteroidov sa môžu vyskytnúť poruchy zraku. Oftalmologické vyšetrenie je potrebné zvážiť, ak sa u pacienta objavia príznaky, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, aby sa vyhodnotili možné príčiny; medzi ktoré patrí katarakta, glaukóm alebo zriedkavé ochorenie, ako je centrálna serózna chorioretinopatia (CSC), hlásená po systémovom alebo lokálnom používaní kortikosteroidov.

Pri intravenóznom podaní sa má injekcia podávať pomaly (v priebehu 2 – 3 minút), pretože pri príliš rýchlom podaní sa môžu vyskytnúť krátkodobé, do 3 minút trvajúce nezávažne nežiaduce účinky v podobe neprijemného mravčenia alebo parestézie.

DEXAMED je liek určený na krátkodobé použitie. V prípade dlhodobiejšieho off-label použitia lieku sa musia dodržiavať ďalšie pokyny a bezpečnostné opatrenia, ktoré sú popísané pre lieky s obsahom glukokortikoidov na dlhodobé používanie.

Pri lokálnom použití sa majú vziať do úvahy možné systémové nežiaduce účinky a interakcie.

Intraartikulárne podanie glukokortikoidov zvyšuje riziko infekcie kĺbov. Dlhodobé opakované podanie glukokortikoidov do nosných kĺbov môže zhoršiť zmeny spojené s opotrebovaním kĺbov. Môže to byť spôsobené nadmerným zaťažovaním postihnutého kĺbu po odznení bolesti alebo iných príznakov.

Lokálne podanie v oftalmológii

Cushingov syndróm a nedostatočnosť nadobličiek môžu byť spojené so systémovou absorpciou dexametazónu aplikovaného do oka po intenzívnej alebo dlhodobej liečbe predisponovaných pacientov vrátane detí a pacientov liečených inhibítormi CYP3A4 (vrátane ritonaviru a kobicistátu). V týchto prípadoch sa má liečba ukončiť postupne.

Pediatrická populácia

Predčasne narodené deti

Po včasnej liečbe (< 96 hodín po narodení) u predčasne narodených detí s chronickým ochorením pľúc počiatocnými dávkami 0,25 mg/kg dvakrát denne dostupné údaje naznačujú nepriaznivé dlhodobé účinky na neurologický vývin.

Hypertrofická kardiomyopatia

Hypertrofická kardiomyopatia bola hlásená po systémovom podávaní kortikosteroidov vrátane dexametazónu predčasne narodeným deťom. Vo väčšine hlásených prípadov to bolo po ukončení liečby reverzibilné. U predčasne narodených detí, ktoré sa liečia systémovým dexametazónom, sa má vykonať diagnostické vyšetrenie a monitorovanie funkcie a štruktúry srdca (časť 4.8)

U detí v rastovej fáze je potrebné starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby liekom DEXAMED.

Starší pacienti

Vzhľadom na zvýšené riziko osteoporózy u starších pacientov sa má vykonať individuálne posúdenie prínosu a rizika.

Použitie lieku DEXAMED môže viesť k pozitívnym výsledkom dopingových kontrol.

Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku DEXAMED

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej ampulke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

DEXAMED obsahuje metyl-hydroxybenzoát (E218) a propyl-hydroxybenzoát. Môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené) a výnimočne bronchospazmus.

DEXAMED obsahuje benzylalkohol. Intravenózne podanie benzylalkoholu bolo spojené so závažnými nežiaducimi udalosťami a smrťou u novorodencov (“syndróm respiračnej tiesne (gasping syndrome)”).

Minimálne množstvo benzylalkoholu, pri ktorom sa môže vyskytnúť toxicita, nie je známe. Zvýšené riziko kvôli akumulácii u malých detí.

Vysoké množstvá benzylalkoholu sa majú používať s opatrnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

4.5 Liekové a iné interakcie

Estrogény (napr. inhibitory ovulácie): môžu predĺžiť biologický polčas glukokortikoidov, a preto môžu zvýšiť klinický účinok glukokortikoidov.

Látky indukujúce CYP3A4 (rifampicín, fenytoín, karbamazepín, barbituráty a primidón) môžu znížiť účinok kortikosteroidov.

Inhibitory CYP3A4 (vrátane ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru a kobicistátu) môžu znížiť klírens dexametazónu, čím sa zvyšuje účinok lieku a tiež aj riziko adrenálnej insuficiencie alebo Cushingovho syndrómu. Súbežnému podávaniu s inhibítormi CYP3A4 sa treba vyhnúť, pokiaľ prínos nepreváži zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov.

Efedrín: metabolizmus glukokortikoidov sa môže urýchliť, čím sa zníži ich účinnosť.

ACE-inhibitory: súbežné podávanie môže zvýšiť riziko zmien hematologických parametrov.

Srdcové glykozidy: účinok glykozidov sa môže zvýšiť v dôsledku nedostatku draslíka.

Saluretiká/laxatíva: súbežné podávanie môže viesť k ďalšiemu vylučovaniu draslíka.

Antidiabetiká: možné zníženie hypoglykemického účinku.

Kumarínové deriváty: antikoagulačný účinok môže byť znížený alebo zvýšený. Pri súbežnom podávaní môže byť potrebná úprava dávky antikoagulancia.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), salicyláty a indometacín: zvyšujú riziko gastrointestinálnych vredov a krvácania.

Nedepolarizujúce myorelaxanciá: môže dôjsť k predĺženej svalovej relaxácii.

Atropín a iné anticholinergiká: môžu zvýšiť vnútroočný tlak.

Praziquantel: kortikosteroidy môžu znížiť koncentráciu praziquantelu v krvi.

Chlorochín, hydroxychlorochín, meflochín: zvýšené riziko vzniku myopatií, kardiomyopatií.

Protirelín: Zvýšenie TSH (tyreostimulačného hormónu) pri podávaní protirelínu sa môže znížiť.

Imunosupresíva: zvýšená náchylnosť na infekcie a možné zhoršenie alebo manifestácia latentných infekcií. Okrem toho v prípade cyklosporínu: hladina cyklosporínu v krvi môže byť zvýšená, čo zvyšuje riziko záchvatov.

Fluorochinolóny môžu zvýšiť riziko poškodenia šliach.

Vplyv na diagnostické metódy: kožné reakcie pri alergických testoch môžu byť potlačené.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dexametazón prechádza placentou. Počas tehotenstva, najmä v prvých troch mesiacoch, sa má tento liek používať len po dôkladnom zvážení rizík a prínosov.

Pri dlhodobej liečbe glukokortikoidmi počas tehotenstva nemožno vylúčiť poruchy rastu plodu.

Podávanie kortikosteroidov gravidným zvieratám môže spôsobiť abnormality vývinu plodu vrátane rázštepov, vnútromaternicovej rastovej retardácie a účinkov na rast a vývoj mozgu. Neexistujú dôkazy o tom, že by kortikosteroidy zvyšovali výskyt vrodených abnormalít, ako je rázštep podnebia alebo rázštep pery u ľudí (pozri časť 5.3).

Ak sa glukokortikoidy podávajú na konci tehotenstva, existuje riziko atrofie kôry nadobličiek pre plod, čo si môže vyžadovať postupnú substitučnú liečbu novorodenca.

V štúdiách sa preukázalo zvýšené riziko novorodeneckej hypoglykémie po prenatálnom podaní krátkodobej liečby kortikosteroidmi vrátane dexametazónu ženám s rizikom predčasného pôrodu v neskorších štádiách tehotenstva.

Dojčenie

Dexametazón sa vylučuje do materského mlieka. Poškodenia dieťaťa nebolo hlásené. Indikácia počas dojčenia sa však má prísne posúdiť. Ak sú z dôvodu ochorenia potrebné vyššie dávky, dojčenie sa má ukončiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

DEXAMED nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Riziko nežiaducich účinkov je pri krátkodobej liečbe dexametazónom nízke, s výnimkou parenterálnej liečby vysokými dávkami, pri ktorej je potrebné venovať pozornosť zmenám hladín elektrolytov, tvorbe edémov, možnému zvýšeniu krvného tlaku, zlyhaniu srdca, srdcovým arytmiám alebo kŕčom; pri krátkodobom podávaní je potrebné zvážiť aj klinické prejavy infekcií. Pozornosť je potrebné venovať žalúdočným a črevným vredom (často súvisiacim so stresom), ktoré môžu byť asymptomatické v dôsledku liečby kortikosteroidmi, a zníženej tolerancii glukózy.

Môžu sa vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú silne závislé od dávky a trvania liečby. Frekvencia ich výskytu nie je známa:

Infekcie a nákazy

- maskovanie infekcií
- manifestácie, exacerbácie alebo reaktivácie vírusových infekcií, plesňových infekcií, bakteriálnych, parazitárnych a oportúnnych infekcií
- aktivácia strongyloidózy (pozri časť 4.4)

Poruchy krvi a lymfatického systému

- mierna leukocytóza, lymfopénia, eozinopénia, polycytémia

Poruchy imunitného systému

- reakcia z precitlivenosti (napr. liekový exantém)
- závažná anafylaktická reakcia s príznakmi, ako sú arytmia, bronchospazmus, hypo- alebo hypertenzia, obehový kolaps, zástava srdca
- oslabený imunitný systém

Poruchy endokrinného systému

- Cushingov syndróm (typickými príznakmi sú mesačikovitá tvár, hromadenie tuku v oblasti krku a pľuzgieri)

- supresia nadobličiek (pozri časť 4.4)

Poruchy metabolizmu a výživy

- retencia sodíka s tvorbou edémov
- zvýšené vylučovanie draslíka (riziko poruchy rytmu)
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- znížená tolerancia glukózy
- diabetes mellitus
- hypercholesterolémia a hypertriglyceridémia
- zvýšená chuť do jedla

Psychické poruchy

- depresia
- podráždenosť
- eufória
- zvýšená aktivita
- psychóza
- mánia
- halucinácie
- afektívna labilita
- pocity strachu
- poruchy spánku
- samovražedné sklony

Poruchy nervového systému

- pseudotumor cerebri
- prejavy latentnej epilepsie
- zvýšená náchylnosť na záchvaty pri manifestnej epilepsii

Poruchy oka

- katarakta, najmä pri zadnom subkapsulárnom zákale
- glaukóm
- zhoršenie príznakov rohovkového vredu
- zhoršenie vírusového, plesňového a bakteriálneho zápalu oka
- zhoršenie bakteriálneho zápalu rohovky
- ptóza
- mydriáza
- chemóza
- iatrogénna sklerálna perforácia
- chorioretinopatia

V zriedkavých prípadoch reverzibilný exoftalmus, perforácia rohovky pri existujúcej keratitíde, rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4).

Poruchy ciev

- hypertenzia
- zvýšené riziko arteriosklerózy a trombózy
- vaskulitída (tiež ako abstinenčný syndróm po dlhodobej liečbe)
- zvýšená krehkosť kapilár

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

- hypertrofická kardiomyopatia u predčasne narodených detí (pozri časť 4.4)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

- gastrointestinálny vred
- gastrointestinálne krvácanie
- pankreatitída
- žalúdočné poruchy

Poruchy kože a podkožného tkaniva

- strie
- atrofia
- teleangiektázie
- petechie
- ekchymóza
- hypertrichóza
- steroidné akné
- rosacei podobná periorálna dermatitída
- zmeny pigmentácie kože

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

- myopatia
- svalová atrofia a slabosť
- osteoporóza (závislá od dávky, môže sa vyskytnúť aj po krátkodobom použití)
- aseptická nekróza kostí
- šľachový diskomfort
- tendinitída
- ruptúra šľachy
- epidurálna lipomatóza
- spomalenie rastu u detí

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

- poruchy vylučovania pohlavných hormónov, ktoré môžu spôsobiť nepravidelnú menštruáciu až amenoreu, hirsutizmus, impotenciu

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

- oneskorené hojenie rán

Lokálne použitie

Môžu sa vyskytnúť prejavy lokálneho podráždenia a neznášanlivosti (pocit tepla, pretrvávajúca bolesť). Ak sa kortikosteroidy nepodávajú do kĺbovej dutiny dostatočne opatrne, nemožno vylúčiť vznik atrofie kože a podkožného tkaniva v mieste vpichu.

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

Príznaky:

Akútna intoxikácia dexametazónom nebola hlásená. V prípade chronického predávkovania možno očakávať zvýšenú intenzitu nežiaducich účinkov (pozri časť 4.8), najmä na endokrinný systém, metabolizmus a rovnováhu elektrolytov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kortikosteroidy na systémové použitie, glukokortikoidy
ATC skupina: H02AB02

Dexametazón je monofluorovaný glukokortikoid s výraznými antialergickými, protizápalovými a membránovo stabilizujúcimi vlastnosťami, ako aj účinkami na metabolizmus sacharidov, bielkovín a tukov.

Dexametazón má približne 7,5-krát silnejší glukokortikoidný účinok ako prednizolón a prednizón, je 30-krát silnejší v porovnaní s hydrokortizónom a nemá žiadne mineralokortikoidné účinky.

Glukokortikoidy, ako je dexametazón, sprostredkujú svoj biologický účinok aktiváciou transkripcie génov citlivých na kortikoidy. Protizápalové, imunosupresívne a antiproliferačné účinky sú okrem iného spôsobené zníženou produkciou, uvoľňovaním a aktivitou zápalových mediátorov a inhibíciou špecifických funkcií a migrácie zápalových buniek. Okrem toho môžu kortikosteroidy zabrániť účinkom senzibilizovaných T lymfocytov a makrofágov na cieľové bunky.

Ak je potrebná dlhodobá liečba kortikosteroidmi, treba zvážiť možné vyvolanie prechodnej insuficiencie nadobličiek. Potlačenie funkcie osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky je individuálna.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri liečbe ochorenia COVID-19

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

Štúdia sa uskutočnila v 176 nemocničných centrách vo Veľkej Británii.

Randomizovaných bolo 6425 pacientov, ktorí dostávali buď dexametazón (2104 pacientov), alebo len štandardnú starostlivosť (4321 pacientov). U 89 % pacientov bola laboratórne potvrdená infekcia SARS-CoV-2.

Pri randomizácii 16 % pacientov dostávalo invazívnu mechanickú ventiláciu alebo extrakorporálnu membránovú oxygenáciu, 60 % dostávalo iba doplnkový kyslík (s alebo bez neinvazívnej ventilácie) a 24 % nedostávalo ani jeden z uvedených liečebných postupov.

Priemerný vek pacientov bol $66,1 \pm 15,7$ rokov. 36 % z pacientov boli ženy. 24 % pacientov malo v anamnéze ochorenie diabetes mellitus, 27% kardiovaskulárne ochorenie a 21 % chronické pľúcne ochorenie.

Primárny koncový ukazovateľ

Úmrtnosť po 28 dňoch bola signifikantne nižšia v skupine s dexametazónom ako v skupine so štandardnou starostlivosťou, pričom úmrtia boli hlásené u 482 z 2104 pacientov (22,9 %) v prvej skupine a u 1110 z 4321 pacientov (25,7 %) v druhej skupine (pomer výskytu 0,83; 95 % interval spoľahlivosti [IS] 0,75 – 0,93; $P < 0,001$).

V skupine s dexametazónom bola incidencia úmrtnosti nižšia ako v skupine so štandardnou starostlivosťou u pacientov dostávajúcich invazívnu mechanickú ventiláciu (29,3 % oproti 41,4 %; pomer výskytu 0,64; 95 % IS 0,51 – 0,81) a u pacientov dostávajúcich doplnkový prísun kyslíka bez invazívnej mechanickej ventilácie (23,3 % oproti 26,2 %; pomer výskytu 0,82; 95 % IS 0,72 – 0,94).

U pacientov, ktorí nedostávali žiadnu respiračnú podporu pri randomizácii nebol pozorovaný jednoznačný účinok dexametazónu (17,8 % oproti 14,0 %; pomer výskytu 1,19; 95 % IS 0,91 – 1,55).

Sekundárny koncový ukazovateľ

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

V súlade s primárnym koncovým ukazovateľom sa najvýznamnejší účinok vzhľadom na ukončenie hospitalizácie do 28 dní pozoroval u pacientov, ktorí dostávali invazívnu mechanickú ventiláciu pri randomizácii (pomer výskytu 1,48; 95 % IS 1,16; 1,90), následne u pacientov dostávajúcich iba kyslík (pomer frekvencie 1,15; 95 % IS 1,06 – 1,24) a bez priaznivého účinku u pacientov, ktorí nedostávali doplnkový prísun kyslíka (pomer rýchlosti 0,96; 95 % IS 0,85 – 1,08).

Výsledok	Dexametazón (N=2104)	Štandardná staros- tlivosť (N=4321)	Pomer výskytu alebo rizika (RR) (95% IS)*
<i>Počet pacientov/ 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			
Ukončenie hospitalizácie do 28 dní	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Invazívna mechanická ventilácia alebo smrť†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84–1,01)
Invazívna mechanická ven- tilácia	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62–0,95)
Smrť†	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

*Pomery výskytu boli upravené podľa veku s ohľadom na výsledky 28-dňovej úmrtnosti a ukončenie hospitalizácie. Pomery rizika boli upravené podľa veku s ohľadom na to, či pacient dostával invazívnu mechanickú ventiláciu alebo zomrel.

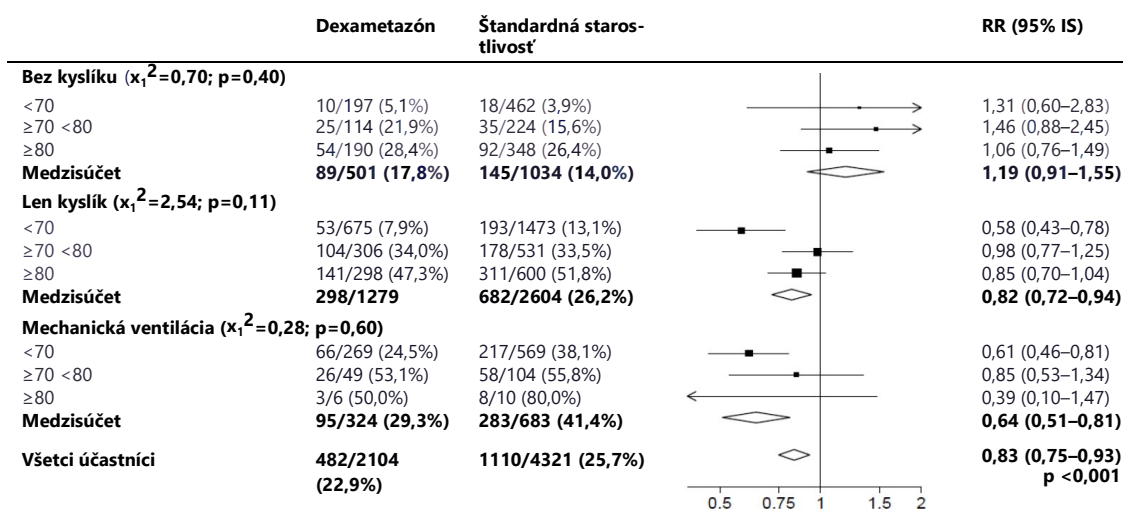
†Pacienti, ktorí už dostávali invazívnu mechanickú ventiláciu v okamihu randomizácie, boli z tejto kategórie vylúčení.¹

Bezpečnosť

V rámci štúdie sa vyskytli štyri závažné nežiaduce reakcie súvisiace s terapiou: dvakrát bola zaznamenaná hyperglykémia, jedenkrát psychóza vyvolaná steroidmi a jedenkrát krvácanie z hornej časti gastrointestinálneho traktu. Všetky závažné nežiaduce reakcie boli vyriešené.

Analýzy podskupín

Vplyv DEXAMETAZÓNU na 28-dňovú úmrtnosť v závislosti od veku pacientov a respiračnej podpory pri randomizácii.²

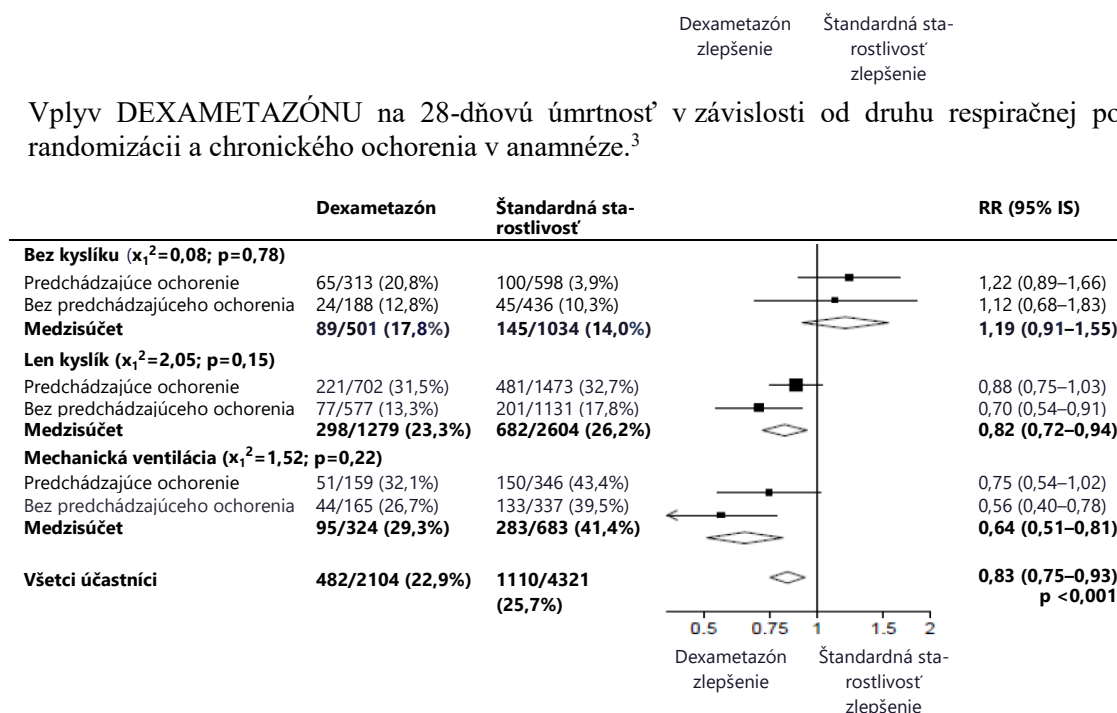


¹ www.recoverytrial.net

^{2,3} (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>)

Vplyv DEXAMETAZÓNU na 28-dňovú úmrtnosť v závislosti od druhu respiračnej podpory pri randomizácii a chronického ochorenia v anamnéze.³



5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dexametazón sa viaže na plazmatický albumín v závislosti od dávky. Pri veľmi vysokých dávkach väčšina z nich voľne cirkuluje v krvi. Pri hypoalbuminémii sa zvyšuje podiel neviazaného (účinného) kortikosteroidu. Po intravenóznom podaní rádioaktívne značeného dexametazónu sa v mozgovomiechovom moku namerali maximálne hladiny dexametazónu po štyroch hodinách, približne 1/6 koncentrácie v plazme v tom istom časovom bode.

S biologickým polčasom viac ako 36 hodín patrí dexametazón medzi dlhodobu pôsobiace glukokortikoidy. Vzhľadom na dlhé trvanie účinku môže podávanie dexametazónu viesť ku kumulácii a predávkovaniu, ak sa podáva nepretržite každý deň.

Polčas eliminácie dexametazónu (v sére) u dospelých je v priemere približne 250 minút (+80 minút). Vo veľkej miere sa vylučuje obličkami vo forme voľných hydroxyderivátov. Dexametazón sa čiastočne metabolizuje, metabolity sa vylučujú najmä obličkami ako glukuronáty alebo sulfáty. Porucha funkcie obličiek nemá významný vplyv na elimináciu dexametazónu. Naopak, pri závažných poruchách funkcie pečene je polčas eliminácie predĺžený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

LD50 pre dexametazón po jednorazovom perorálnom podaní počas prvých 7 dní je 16 g/kg telesnej hmotnosti u myší a viac ako 3 g/kg telesnej hmotnosti u potkanov. Po jednorazovej subkutánnej aplikácii je LD50 viac ako 700 mg/kg telesnej hmotnosti u myší a približne 120 mg/kg telesnej hmotnosti u potkanov počas prvých 7 dní. Pri pozorovaní počas 21 dní sa tieto hodnoty znižujú, čo sa interpretuje ako dôsledok závažných infekčných ochorení spôsobených hormonálnou imunosupresiou.

Chronická toxicita

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o chronickej toxicite u ľudí alebo zvierat. Príznaky intoxikácie kortikosteroidmi nie sú známe. Pri dlhodobej liečbe dávkami nad 1,5 mg/deň treba očakávať intenzívnejšie nežiaduce účinky (pozri časť 4.8).

Mutagenita a karcinogenita

Súčasný výsledky štúdií o glukokortikoidoch neposkytli žiadne klinicky relevantné údaje o genotoxicite.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách na zvieratách boli pozorované rázštepky u potkanov, myši, škrečkov, králikov, psov a primátov, ale nie u koní a oviec. V niektorých prípadoch boli tieto abnormality kombinované s poruchami centrálného nervového systému a srdca. U primátov sa po expozícii pozorovali zmeny na mozgu. Okrem toho sa môže vyskytnúť vnútromaternicová rastová retardácia. Všetky tieto účinky boli pozorované pri vysokých dávkach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
metyl-hydroxybenzoát (E218)
propyl-hydroxybenzoát
benzylalkohol
chlorid sodný
dihydrát edetanu disodného
dihydrát citrónanu sodného,
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C. Uchovávať v pôvodnom obale, na ochranu pred svetlom.
Neuchovávať v chladničke alebo mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka z hnedého skla, PVC zásobník uzavretý PE fóliou, papierová škatuľka.
Veľkosť balenia: 10 x 2 ml, 100 x 2 ml

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na riedenie používajte len chlorid sodný alebo glukózu.
Pripravený infúzny roztok sa musí spotrebovať do 24 hodín.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0199/02-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1.10.2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24.09.2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2022