

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dexamethasone FMK 4 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 4 mg dexamethason-dihydrogen-fosfátu (ve formě sodné soli dexamethason-fosfátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 4,45 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, bezbarvý nebo nažloutlý roztok bez viditelných částic.

pH 7,0–8,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

1. Systémové podání

Dexamethasone FMK se často používá ve vysokých dávkách po zahájení neodkladné léčbě:

- Léčba a profylaxe edému mozku způsobeného nádorem mozku (po chirurgickém výkonu a po radioterapii) a po traumatu míchy.
- Anafylaktický šok (např. nežádoucí reakce na kontrastní látku) v kombinaci s epinefrinem, antihistaminiky a vhodnou náhradou objemu (nevhodné smíchání různých kontrastních látek).
- Hypovolemický a polytraumatický šok, který nereaguje na náhradu objemu, oxygenaci a korekci acidózy samotnou (profylaxe šokové plíce).
- Závažná exacerbace astmatu (pouze se souběžnou léčbou sympatomimetiky).
- Akutní závažná kožní onemocnění (např. pemphigus vulgaris, erythrodermie, Lyellův syndrom).
- Závažné onemocnění krve (např. akutní trombocytopenická purpura, hemolytická anémie, jako doprovodná medikace při léčbě leukémie).
- Léčba druhé linie při akutní adrenokortikální insuficienci (Addisonská krize).

Dexamethasone FMK se používá k léčbě onemocnění způsobeného koronavirem (covid-19) u dospělých a dospívajících pacientů (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg), kteří vyžadují podpůrnou oxygenoterapii.

2. Lokální podání

- Periarikulární a infiltrativní terapie, např. u humerokapulární periartropatie, epikondylitidy, burzitidy, tendovaginitidy, styloiditidy.
- Intraartikulární injekce, např. u revmatoidní artritidy, jsou-li postiženy jednotlivé klouby nebo při nedostatečné odpovědi na systémovou léčbu, doprovodné zánětlivé reakce u revmatoidní artritidy.
- Subkonjunktivální injekce, např. u konjunktivitidy, skleritidy, iridocyklitidy (zvýšená opatrnost u pacientů s glaukomem).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování závisí na závažnosti onemocnění, individuální odpovědi pacienta na léčbu, a při intraartikulárním použití na velikosti kloubu.

1. *Systémové podání*

U akutních forem mozkového edému, např. po poranění míchy a intracerebrálním krvácení, se podá zpočátku 40–100 mg dexamethasonu intravenózně; poté 4–8 mg dexamethasonu intravenózně nebo intramuskulárně v 2– až 4hodinových intervalech po dobu 8 dnů.

U subakutních a chronických forem mozkového edému, např. u mozkových nádorů nebo radiačního poškození, se podá zpočátku 8–12 mg dexamethasonu intravenózně; pokračuje se v terapii se 4 mg dexamethasonu intravenózně nebo intramuskulárně v 6hodinových intervalech.

Pro počáteční léčbu **anafylaktického šoku** (po primární injekci epinefrinu) 100 mg intravenózně u dospělých nebo 40 mg intravenózně u dětí.

Polytraumatický a hypovolemický šok (profylaxe šokové plíce) 100–200 mg u dospělých nebo 40 mg u dětí a dospívajících dexamethasonu intravenózně. V závažných případech se počáteční dávka buď zopakuje po 4–12 hodinách, nebo se podává 20–40 mg dexamethasonu intravenózně každých 6 hodin po dobu 2–3 dnů.

Při závažné **exacerbaci astmatu** 8–40 mg intravenózně co nejdříve, v případě potřeby se opakuje podání 8 mg každé 4 hodiny.

U akutních závažných kožních onemocnění a závažných onemocnění krve se zahájí léčba dávkou 20–40 mg dexamethasonu intravenózně. a další léčba probíhá se stejnou denní dávkou nebo nižšími dávkami v prvních několika dnech v závislosti na závažnosti případu s přechodem na perorální terapii.

Pro léčbu akutní adrenokortikální insuficience (Addisonská krize) se zahájí terapie dávkou 4–8 mg dexamethasonu intravenózně.

Léčba onemocnění covid-19

Dospělí pacienti dostávají 6 mg intravenózně jednou denně po dobu až 10 dnů.

Pediatrická populace

Pro pediatrické pacienty (dospívající ve věku 12 let a starší a s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) se doporučuje dávka 6 mg intravenózně nebo perorálně jednou denně po dobu až 10 dnů.

Délka léčby závisí na klinické odpovědi a individuálních potřebách pacienta.

Starší pacienti, pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Úprava dávky není nutná.

2. *Lokální podání*

Pro lokální infiltrační, periartikulární a intraartikulární léčbu injekce 4 mg nebo 8 mg dexamethasonu za přísně aseptických podmínek. Při injekci do malého kloubu postačují 2 mg dexamethasonu. V závislosti na závažnosti onemocnění nemá být provedeno více než 3–4 infiltrací nebo 3–4 injekce na kloub. Interval mezi injekcemi nesmí být kratší než 3–4 týdny.

Pro subkonjunktivální terapii obvykle postačuje podání 2 mg dexamethason-dihydrogen-fosfátu, v závislosti na závažnosti případu, v intervalech od 2 dnů do několika týdnů.

Glukokortikoidy se smí používat pouze tak dlouho a v tak nízkém dávkování, jak je nezbytně nutné k dosažení a udržení požadovaného terapeutického účinku.

Pediatrická populace

Kvůli riziku poruch růstu má být u dětí a dospívajících ve věku do 14 let během dlouhodobé léčby po každém 3denním léčebném cyklu vložen 4denní interval bez léčby (přerušovaná léčba).

Způsob podání:

Intravenózní, intramuskulární, intraartikulární, subkonjunktivální nebo lokální podání (infiltrace).

Dexamethasone FMK se u akutních onemocnění obvykle podává pomalu intravenózně (2–3 minuty). Lze jej však podávat také intramuskulárně (jen výjimečně), lokálně infiltrativně, intraartikulárně nebo subkonjunktiválně.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Intraartikulární injekce je kontraindikována při:

- Infekcích v kloubu nebo v jeho bezprostřední blízkosti
- Bakteriální artritidě
- Nestabilitě ošetřovaného kloubu
- Tendenci ke krvácení (spontánní nebo způsobené antikoagulancii)
- Periartikulárních kalcifikacích
- Avaskulární osteonekróze
- Ruptuře šlachy
- Charcotově kloubu

Infiltrace bez další kauzální léčby je kontraindikována u infekcí v místě aplikace, stejně jako subkonjunktivální aplikace u virových, bakteriálních a mykotických očních onemocnění a u poranění a vředových procesů rohovky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Náhlé vysazení léku po více než 10 dnech léčby může vést k akutní adrenokortikální insuficienci. Při plánovaném vysazení je proto nutné dávku pomalu snižovat. Adrenokortikální insuficience způsobená glukokortikoidní terapií může přetrvávat několik měsíců a v jednotlivých případech i více než rok po ukončení léčby, v závislosti na dávce a délce terapie.

Pokud během léčby přípravkem Dexamethasone FMK dojde k situacím mimořádné fyzické zátěže (úraz, operace, porod apod.), může být nutné dočasné zvýšení dávky. Podání glukokortikoidů v situacích fyzické zátěže může být nezbytné i tehdy, pokud adrenokortikální insuficience přetrvává po ukončení terapie.

Dexamethasone FMK se má při intravenózním podání podávat pomalu (2–3 minuty), protože při příliš rychlém podání mohou vzniknout přechodné, neškodné nežádoucí účinky v podobě nepříjemného mravenčení nebo parestezií trvajících až 3 minuty.

Je třeba mít na vědomí možné systémové nežádoucí účinky a interakce při lokálním podání.

Intraartikulární podání glukokortikoidů zvyšuje riziko infekce kloubu. Prolongované a opakované používání glukokortikoidů v nosných kloubech může vést ke zhoršení degenerativních změn kloubu. To může být způsobeno přetížením postiženého kloubu po odeznění bolesti nebo jiných příznaků.

Léčba přípravkem Dexamethasone FMK může v důsledku jeho imunosupresivního účinku zvýšit riziko bakteriálních, virových, mykotických, parazitárních a oportunních infekcí.

Příznaky manifestní nebo rozvíjející se infekce mohou být maskovány, což může ztížit stanovení diagnózy. Latentní infekce, jako je tuberkulóza nebo hepatitida B, mohou být znovu aktivovány.

U pacientů, kteří jsou již z jiných důvodů léčeni systémovými (perorálními) kortikosteroidy (např. pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí), kteří ale nevyžadují doplňkovou oxygenoterapii, nemají být systémové kortikosteroidy vysazovány.

Zvláštní opatrnost je nutná v následujících situacích:

- Akutní a chronické bakteriální infekce: Cílená antibiotická terapie.
- Při anamnéze tuberkulózy používat pouze s profylaxí tuberkulostatiky.
- Systémové mykózy: Současná antimykotická terapie. Kortikosteroidy mohou podporovat bakteriální infekce a plísňové infekce (infekce způsobeném rodem *Candida*).
- Některé parazitární onemocnění (amébová infekce, hlístice): Současná antiparazitická terapie. U pacientů se známou nebo suspektní infekcí hádčátkem střevním mohou glukokortikoidy vést k jejich aktivaci

a proliferaci.

- Přibližně 8 týdnů před a 2 týdny po imunizaci živými vakcínami: Virová onemocnění mohou být u pacientů léčených dexamethasonem zvláště závažná. Zvláště ohroženy jsou děti s oslabenou obranou (imunokompromitované osoby) a osoby, které dosud neprodělaly spalničky nebo plané neštovice. Pokud tyto osoby přijdou v průběhu léčby dexamethasonem do kontaktu s osobami trpícími spalničkami nebo planými neštovicemi, mají se neprodleně obrátit na svého lékaře, který může v případě potřeby zahájit preventivní léčbu.
- Gastrointestinální poruchy: U pacientů s gastrointestinální ulcerací je indikována souběžná léčba antiulcerotiky a také pečlivé sledování (včetně monitorování rentgenem nebo gastroskopie).
- Osteoporóza: V závislosti na délce a dávkování léčby lze očekávat negativní vliv na metabolismus vápníku, proto je nutné dodatečné podávání vápníku a doporučuje se vitamín D. U pacientů s již existující osteoporózou je třeba zvážit doplňkovou léčbu. V případě závažné osteoporózy používat pouze při život ohrožujících případech nebo jen krátkodobě. U starších pacientů má být provedena specifická analýza poměru přínosů a rizik a v případě nežádoucích účinků jako např. osteoporóza je nutná opatrnost.
- Obtížně kontrolovatelná hypertenze: Kombinovaná antihypertenzní léčba a pravidelné monitorování.
- Diabetes mellitus: Klinické monitorování a úprava diabetické léčby.
- Akutní virové infekce (hepatitida B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, keratitis herpetica).
- Psychiatrická anamnéza včetně rizika sebevraždy (včetně anamnézy pacienta): Doporučuje se neurologické nebo psychiatrické sledování.
- Glaukom s uzavřeným a otevřeným úhlem; korneální ulcerace a poranění rohovky: pečlivé oftalmologické sledování a léčba očním lékařem.
- Srdeční nebo renální insuficience: Současná účinná léčba základního onemocnění a průběžné monitorování.
- Myasthenia gravis: Počáteční zhoršení příznaků po podání kortikoidů je možné, proto je nutná opatrná a pečlivá volba počáteční dávky.

Z důvodu rizika intestinální perforace může být přípravek Dexamethasone FMK použit pouze při závažné indikaci a pod příslušným monitorováním v následujících případech

- Závažná ulcerózní kolitida s rizikem perforace
- Tvorba abscesu nebo hnisavé infekce
- Divertikulitida
- Intestinální anastomóza (bezprostředně po chirurgickém výkonu).

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

Feochromocytomová krize

Po použití kortikosteroidů byla hlášena feochromocytomová krize, která může být fatální. U pacientů s podezřením na feochromocytom nebo s jeho prokázanou diagnózou mohou být kortikosteroidy použity pouze po náležitém vyhodnocení poměru rizika a přínosu.

Riziko onemocnění šlach, tendinitidy a ruptury šlach se při současném perorálním užívání fluorochinolonů a kortikosteroidů zvyšuje.

Vakcinace inaktivovanými vakcínami je obecně možná. Je však třeba mít na paměti, že imunitní odpověď, a tím i úspěšnost vakcinace, může být při vyšších dávkách kortikosteroidů oslabena.

Mohou se vyskytnout závažné anafylaktické reakce.

Při dlouhodobé léčbě jsou indikovány pravidelné lékařské kontroly (včetně oftalmologických kontrol ve tříměsíčních intervalech); při srovnatelně vysokých dávkách je třeba dbát na dostatečný příjem draslíku a omezení sodíku a musí být monitorovány hladiny draslíku v těle. Pečlivé sledování je také indikováno u pacientů se závažným srdečním selháním.

Ženy mají informovat svého lékaře, pokud jsou těhotné nebo otěhotněly. Při vysokých dávkách dexamethasonu

může dojít k bradykardii.

Po udělení rozhodnutí o registraci byl u pacientů se zhoubnými hematologickými onemocněními po použití dexamethasonu samotného nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutickými látkami pozorován syndrom nádorového rozpadu (TLS). Pacienty s vysokým rizikem TLS, jako jsou pacienti s vysokou mírou proliferace, vysokým nádorovým zatížením a vysokou citlivostí na cytostatika, je třeba pečlivě sledovat a přijmout vhodná opatření.

Poruchy zraku

Při systémovém i lokálním použití kortikosteroidů se mohou vyskytnout poruchy zraku. Pokud pacient vykazuje příznaky jako rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, je třeba zvážit odeslání pacienta k oftalmologovi k posouzení možných příčin; patří mezi ně, mimo jiné, katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, jako je centrální serózní chorioretinopatie (CSC), které byly hlášeny po použití systémových nebo lokálních kortikosteroidů.

Hypertrofická kardiomyopatie

Po systémovém použití kortikosteroidů včetně dexamethasonu u předčasně narozených dětí byla hlášena hypertrofická kardiomyopatie. Ve většině hlášených případů bylo toto onemocnění po ukončení léčby reverzibilní. U předčasně narozených dětí léčených systémově podávaným dexamethasonem je třeba provést diagnostické vyšetření a monitorování srdeční funkce a struktury (bod 4.8).

Starší pacienti

U starších pacientů má být provedena specifická analýza poměru přínosů a rizik a v případě nežádoucích účinků, jako je osteoporóza, je nutná opatrnost.

Pediatrická populace

Předčasně narozené děti: Dostupné údaje naznačují dlouhodobé nepříznivé účinky na neurální vývoj po časně léčbě (< 96 hodin) předčasně narozených dětí s chronickým plicním onemocněním při dávkách 0,25 mg/kg dvakrát denně na začátku léčby.

Děti v růstové fázi a dospívající nemají být léčeni, pokud to není přísně indikováno.

Dexamethasone FMK může být podáván intramuskulárně pouze výjimečně z následujících důvodů:

- Lokální intolerance a tkáňová atrofie (atrofie tukové tkáně a svalů) jsou možné.
- Nejistota v dávkování: počáteční nadměrná dávka, pozdější nedostatečný účinek.
- Nesoulad mezi délkou požadovaného terapeutického účinku a inhibičním účinkem na osu hypotalamus-hypofýza-nadledviny.

Pomocné látky se známým účinkem:

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Srdeční glykosidy:	Účinek glykosidů zesiluje deficit draslíku
Diuretika:	Zvýšení vylučování draslíku
Antidiabetika:	Snížení hypoglykemického účinku
Deriváty kumarinu:	Snížený nebo zvýšený antikoagulační účinek. Při souběžném podávání je nutná úprava dávkování.
Efedrin:	Snížený účinek kortikosteroidů

Rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbituráty, primidon a další léčivé přípravky indukující CYP3A4:	Snížený účinek kortikosteroidů
Ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, kobicistat, makrolidová antibiotika a další léčivé přípravky inhibující CYP3A4:	Souběžná léčba inhibitory CYP3A včetně přípravků obsahujících kobicistat je spojena se zvýšeným rizikem systémových nežádoucích účinků. Těmto kombinacím je třeba se vyhnout, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů, přičemž v takovém případě mají být pacienti poučeni ohledně systémových nežádoucích účinků.
Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky / Antirevmatika (např. salicyláty a indometacin):	Zvýšená gastrointestinální ulcerace a riziko krvácení
Antikoncepce obsahující estrogen:	Zvýšený účinek kortikosteroidů
Prazikvantel:	Může dojít ke snížení plazmatické koncentrace prazikvantelu
ACE inhibitory:	Zvýšené riziko změn krevního obrazu
Chlorochin, hydroxychlorochin, meflochin:	Zvýšené riziko myopatií, kardiomyopatií
Somatropin:	Účinek somatropinu snížen při dlouhodobém podávání
Laxativa:	Zvýšená ztráta draslíku
Atropin, jiná anticholinergika:	Není vyloučen další nárůst nitroočního tlaku
Nedepolarizující myorelaxancia:	Účinky uvolňující svaly mohou trvat déle
Imunosupresivní látky (cyklosporin):	Zvýšená náchylnost k infekcím a exacerbace nebo manifestace latentních infekcí. Cyklosporin také zvyšuje riziko mozkových záchvatů.
Bupropion:	Souběžné podávání se systémovými glukokortikoidy může zvýšit riziko epileptických záchvatů.
Fluorochinolony:	Riziko šlachových poruch, tendinitidy a ruptur šlach je zvýšeno.

Vliv na výsledky diagnostických vyšetření:

Kožní reakce na alergické testy mohou být potlačeny. Protirelin: Během podávání protirelinu může být snížena elevace TSH.

Pokud je léčba glukokortikoidy podávána 8 týdnů před a až 2 týdny po aktivní imunizaci, je třeba očekávat snížení nebo absenci imunizace.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dexamethason prochází placentou. Během těhotenství, zejména v prvních třech měsících, se může používat pouze po pečlivém zhodnocení poměru rizika a přínosu. Dexamethasone FMK se může v průběhu těhotenství používat pouze v život ohrožujících situacích. Podávání kortikosteroidů březím zvířatům může způsobit malformace vývoje plodu včetně rozštěpu patra, retardace intrauterinního růstu a účinků na růst a vývoj mozku. Neexistují důkazy, že kortikosteroidy vedou u lidí ke zvýšenému výskytu vrozených anomálií, jako je rozštěp patra/rtu. Viz také bod

5.3. Pokud jsou glukokortikoidy podávány na konci těhotenství, existuje riziko adrenokortikální atrofie plodu, která může u novorozence vyžadovat postupně snižovanou substituční léčbu.

Studie prokázaly zvýšené riziko neonatální hypoglykemie po krátkodobém antenatálním použití kortikosteroidů včetně dexamethasonu u žen s rizikem předčasného porodu.

Kojení

Glukokortikoidy přecházejí do mateřského mléka. Dosud nebylo hlášeno žádné poškození kojených dětí. Přesto musí být indikace v období kojení přísně stanovena. Jsou-li z lékařských důvodů nutné vyšší dávky, je třeba kojení ukončit.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Riziko nežádoucích účinků je při krátkodobé terapii dexamethasonem nízké. Je však třeba věnovat pozornost u gastrointestinální ulcerace (často stresově podmíněnou), která může být v důsledku kortikoidní léčby asymptomatická, stejně jako u známek snížené glukózové tolerance a odolnosti vůči infekcím.

Zejména při dlouhodobé léčbě (déle než přibližně 2 týdny) se mohou vyskytnout nežádoucí účinky glukokortikoidů, které jsou, jako nadměrný hormonální účinek, podobné Cushingovu syndromu.

Mohou se vyskytnout následující nežádoucí účinky, které jsou vysoce závislé na dávce a délce terapie a jejichž frekvence proto není známa (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

Infekce a infestace

Maskování infekcí, manifestace, šíření nebo reaktivace infekcí (bakteriálních, virových, mykotických a parazitárních a oportunních infekcí), aktivace infekce hád'átkem střevním (viz bod 4.4)

Poruchy krve a lymfatického systému

Změny krevního obrazu (středně těžká leukocytóza, lymfocytopenie, eozinopenie, polycytemie).

Poruchy imunitního systému

Hypersenzitivní reakce (např. exantém), závažné anafylaktické reakce jako je arytmie, bronchospasmus, hypo- nebo hypertenze, oběhové selhání, srdeční zástava, oslabení imunitního systému.

Endokrinní poruchy

Cushingův syndrom (např. měsícovitý obličej, obezita v oblasti trupu), adrenokortikální inaktivace nebo atrofie.

Poruchy metabolismu a výživy

Retence sodíku s tvorbou otoků, zvýšené vylučování draslíku (riziko arytmií), zvýšení tělesné hmotnosti, snížená glukózová tolerance, diabetes mellitus, zvýšená chuť k jídlu, hypercholesterolemie a hypertriacylglycerolemie.

Psychiatrické poruchy

Psychóza, deprese, podrážděnost, euforie, poruchy spánku, emoční labilita, úzkost, mánie, halucinace, sebevražedné myšlenky.

Poruchy nervového systému

Pseudotumor cerebri, manifestace latentní epilepsie a zvýšená náchylnost k záchvatům v případech manifestní epilepsie.

Poruchy oka

Zvýšení nitroočního tlaku (glaukom), zákal čočky (katarakta). Zhoršení příznaků korneálních vředů, zvýšený výskyt virových, plísňových a bakteriálních očních zánětů, zhoršení bakteriálního zánětu rohovky, ptóza, mydriáza, chemóza, iatrogenní sklerální perforace, chorioretinopatie. Ve velmi vzácných případech reverzibilní

exoftalmus, při subkonjunktiválním podání také keratitida herpes simplex, perforace rohovky při existující keratitidě, 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, zánět cév (vaskulitida, také jako abstinenční syndrom po dlouhodobé terapii), fragilita kapilár.

Gastrointestinální poruchy

Žaludeční obtíže, aktivace a rozvoj žaludečních nebo duodenálních vředů, pankreatitida (při predispozici, např. v důsledku alkoholismu), gastrointestinální krvácení, riziko perforace u ulcerózní kolitidy.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Kožní strie (striae rubrae), ztenčení kůže (atrofie), tečkovitá kožní krvácení (petechie), podlitiny (ekchymózy), steroidní akné, periorální dermatitida, teleangiektázie, hypertrichóza, změny pigmentace kůže, panikulitida.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Svalová slabost, svalová atrofie, myopatie, onemocnění šlach, tendinitida, ruptura šlachy, osteoporóza, aseptická kostní nekróza, retardace růstu u dětí, epidurální lipomatóza.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Poruchy sekrece pohlavních hormonů (amenorea, hirsutismus, impotence).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Prodloužené hojení ran.

Lokální podání: Lokální podráždění a příznaky intolerance jsou možné (pocity pálení, dlouhodobá bolest), zejména při aplikaci do oka. Při nesprávné aplikaci kortikosteroidů do kloubní dutiny nelze vyloučit rozvoj kožní atrofie a atrofie podkožní tkáně v místě vpichu.

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

Akutní intoxikace dexamethasonem není známa. V případě předávkování lze očekávat zvýšené nežádoucí účinky (viz bod 4.8), zejména na endokrinní systém, metabolismus a elektrolytovou rovnováhu. Antidotum není známo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kortikosteroidy pro systémové použití; Kortikosteroidy pro systémové použití, samotné; Glukokortikoidy; ATC kód: H02AB02

Dexamethason je monofluoronovaný glukokortikoid s výraznými antialergickými, protizánětlivými a membránostabilizačními vlastnostmi, jakož i účinky na metabolismus sacharidů, proteinů a tuků.

Dexamethason má přibližně 7,5krát silnější glukokortikoidní účinek než prednisolon a prednison, ve srovnání s hydrokortisonem je 30krát účinnější; mineralokortikoidní účinky chybí.

Glukokortikoidy, jako je dexamethason, vykazují svůj biologický účinek aktivací transkripce kortikoid-senzitivních genů. Protizánětlivé, imunosupresivní a antiproliferační účinky jsou vyvolány faktory jako je snížená tvorba, uvolňování a aktivita zánětlivých mediátorů a inhibicí specifických funkcí a migrace zánětlivých buněk. Kortikosteroidy mohou kromě toho zabránit účinku senzibilizovaných T-lymfocytů a makrofágů na cílové buňky.

Je-li nutná dlouhodobá kortikoidní medikace, je třeba vzít v úvahu možnou indukci přechodné adrenální insuficience. Supresibilita osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny závisí také na individuálních faktorech.

Cushingova prahová dávka je 1,5 mg/den.

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

Studie byla provedena ve 176 nemocnicích ve Velké Británii.

Bylo randomizováno celkem 6 425 pacientů k léčbě dexamethasonem (2 104 pacientů) nebo pouze ke standardní terapii (4 321 pacientů). Infekce SARS-CoV-2 byla laboratorně potvrzena u 89 % pacientů.

Při randomizaci 16 % pacientů již dostávalo invazivní mechanickou ventilaci nebo extrakorporální membránovou oxygenaci, 60 % pacientů dostávalo pouze oxygenoterapii (s neinvazivní ventilací nebo bez ní) a 24 % pacientů nedostávalo žádnou respirační podporu.

Průměrný věk pacientů byl $66,1 \pm 15,7$ let. 36 % pacientů bylo ženského pohlaví. 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 byla mortalita nižší ve skupině se standardní péčí u pacientů vyžadujících invazivní mechanickou ventilaci (29,3 % vs. 41,4 %; relativní riziko: 0,64; 95% CI: 0,51–0,81), a u pacientů, kteří dostávali pouze doplňkovou oxygenoterapii 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 respirační podporu, nebyl účinek dexamethasonu zřejmý (17,8 % vs. 14,0 %; relativní riziko: 1,19; 95% CI: 0,91–1,55).

Sekundární cílové parametry

Pacienti ve skupině s dexamethasonem měli kratší dobu hospitalizace než pacienti ve skupině se standardní péčí (medián 12 dní vs. 13 dní) a s větší pravděpodobností byli propuštěni z nemocnice 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 do 28 dnů zaznamenán u pacientů, kteří v randomizaci dostávali invazivní mechanickou ventilaci (relativní riziko: 1,48; 95% CI: 1,16–1,90), následovaných pacienty s pouhou oxygenoterapií (relativní riziko: 1,15; 95% CI: 1,06–1,24). U pacientů, kteří nedostávali oxygenoterapii, nebyl zaznamenán žádný pozitivní účinek (relativní riziko: 0,96; 95% CI: 0,85–1,08).

Cílový parametr	Dexamethason (n=2104)	Standardní péče (n=4321)	Relativní riziko nebo poměr rizik (95% CI)*
	počet pacientů/celkový počet pacientů (%)		
Primární cílový parametr			
Mortalita po 28 dnech	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)

Sekundární cílové parametry			
Ukončená 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)

¹ www.recoverytrial.net

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

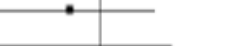
† Pacienti, kteří již při randomizaci dostávali invazivní mechanickou ventilaci, byli z této kategorie vyloučeni.

Bezpečnost

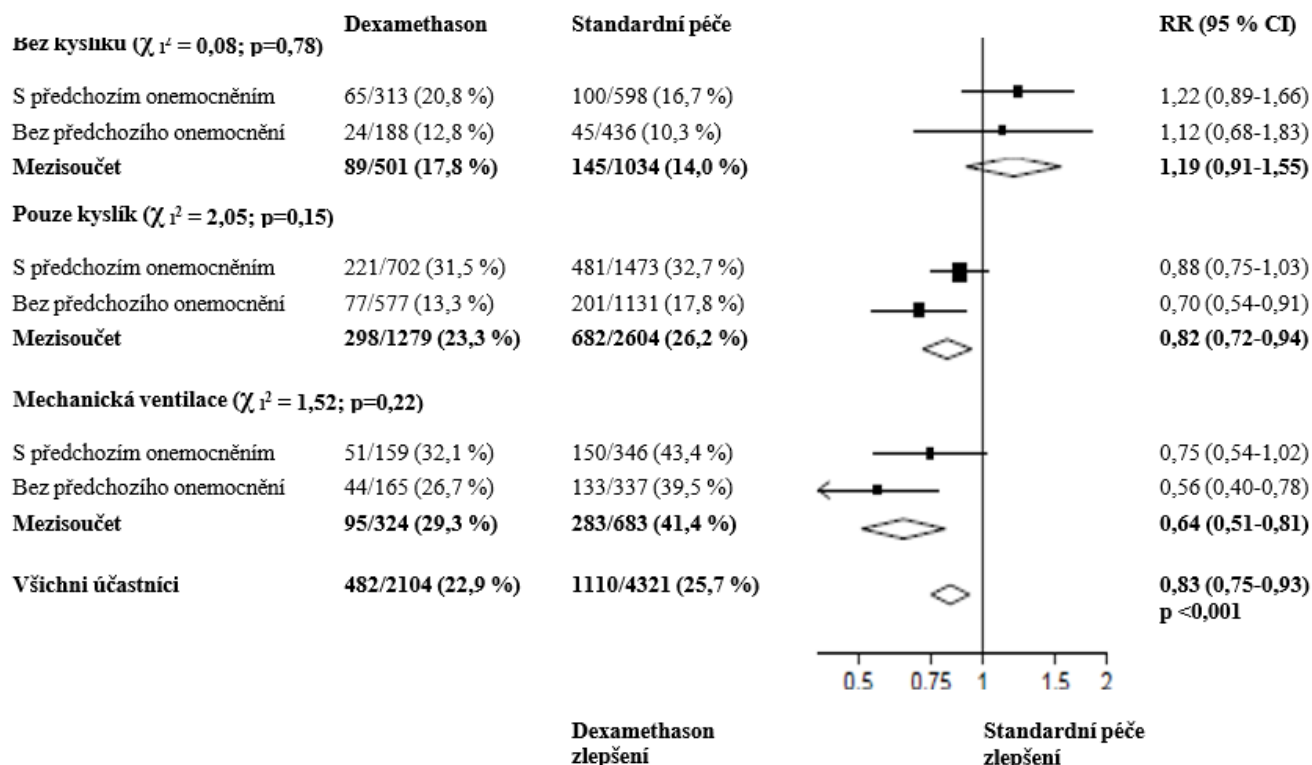
Byly zaznamenány čtyři závažné nežádoucí účinky (SAE) související s léčbou v rámci studie: dva SAE hyperglykemie, jednou steroidy indukovaná psychóza a jednou krvácení do horní části gastrointestinálního traktu. Všechny nežádoucí účinky byly vyřešeny.

Analýzy podskupin

Účinky přiřazené 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)
Mezisoučet	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)		1,19 (0,91-1,55)
Pouze kyslík ($\chi^2 = 2,54$; $p=0,11$)				
<70	53/675 (7,9 %)	193/1473 (13,1 %)		0,58 (0,43-0,78)
≥70 <80	104/306 (34,0 %)	178/531 (33,5 %)		0,98 (0,77-1,25)
≥80	141/298 (47,3 %)	311/600 (51,8 %)		0,85 (0,70-1,04)
Mezisoučet	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)		0,82 (0,72-0,94)
Mechanická ventilace ($\chi^2 = 0,28$; $p=0,60$)				
<70	66/269 (24,5 %)	217/569 (38,1 %)		0,61 (0,46-0,81)
≥70 <80	26/49 (53,1 %)	58/104 (55,8 %)		0,85 (0,53-1,34)
≥80	3/6 (50,0 %)	8/10 (80,0 %)		0,39 (0,10-1,47)
Mezisoučet	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)		0,64 (0,51-0,81)
Všichni účastníci	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)		0,83 (0,75-0,93)
				p < 0,001
				

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



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>)

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

Distribuce

Dexamethason je v závislosti na dávce vázán především na plazmatický albumin. Při velmi vysokých koncentracích je největší podíl volný v krvi, tj. nevázaný na bílkovinu. Při hypoalbuminemii se podíl nevázaného (aktivního) kortikoidu zvyšuje.

Biologický poločas (časový rozsah biologického účinku) dexamethasonu je 36–72 hodin.

Prostupnost mozkomíšním mokem

Maximální hladiny dexamethasonu v CSF, přibližně 1/6 souběžných plazmatických koncentrací, jsou u člověka měřeny čtyři hodiny po intravenózním podání radioaktivně značeného dexamethasonu.

Průchod placentou

Stejně jako všechny glukokortikoidy může dexamethason prostupovat placentární bariérou, ale na rozdíl od většiny ostatních kortikosteroidů není metabolizován.

Vylučování do mateřského mléka

Pro dexamethason nejsou k dispozici žádné údaje. Malá množství glukokortikoidů se vylučují do lidského mateřského mléka, přičemž expozice kojených dětí je obecně nižší než 1/100 dávky, která je systémově dostupná pro kojící matku. Přesto má být kojení při použití vyšších dávek nebo při dlouhodobé léčbě přerušeno.

Biotransformace

Po intravenózní injekci dexamethason-21-dihydrogen-fosfátu dochází velmi rychle ke štěpení esteru. Maximální hodnoty volného dexamethason-alkoholu jsou měřeny po 10 minutách.

Je částečně metabolizován konjugací s glukuronovou nebo sírovou kyselinou v játrech s následným vylučováním převážně ledvinami.

Eliminace

Poločas eliminace dexamethasonu v séru dospělých je mezi 168 a 324 minutami (průměr: $4,1 \pm 1,3$ hodiny). Dexamethason je z velké části vylučován ledvinami močí ve formě volného dexamethason-alkoholu.

Porucha funkce ledvin nemá výrazný vliv na eliminaci dexamethasonu. Poločas eliminace glukokortikoidů je prodloužen u závažných jaterních onemocnění, např. hepatitidy, jaterní cirhózy, ale také v těhotenství a při podávání estrogenů.

Dexamethason-21-dihydrogen-fosfát je u lidí vylučován převážně jako dexamethason. V menší míře jsou molekuly hydrogenovány nebo hydroxylovány, přičemž 6-hydroxydexamethason a 20-dihydro-dexamethason jsou hlavními metabolity. U lidí je 30–40 % množství vyloučeného v moči vázáno na kyselinu glukuronovou nebo kyselinu sírovou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Glukokortikoidy mají velmi nízkou akutní toxicitu. O chronické toxicitě u člověka a zvířat nejsou k dispozici žádné údaje. Intoxikace vyvolané kortikoidy nejsou známy. Při dlouhodobé léčbě dávkami vyššími než 1 mg/den lze očekávat výrazné nežádoucí účinky.

Ve studiích na zvířatech byl rozštěp patra pozorován u potkanů, myši, křečků, králíků, psů a primátů, nikoli však u koní a ovcí. V některých případech byly tyto abnormality kombinovány s poruchami centrálního nervového systému a srdce. U primátů byly po expozici pozorovány změny v oblasti mozku. Dále může být opožděn intrauterinní růst. Všechny tyto účinky byly pozorovány při vysokých dávkách.

U lidí neexistují na základě dosud publikovaných případů žádné indikace zvýšeného rizika malformace. Počet případů je však příliš malý, aby bylo možné riziko s jistotou vyloučit. Předchozí klinické zkušenosti s glukokortikoidy v prvním trimestru nenaznačují zvýšené teratogenní riziko. Při dlouhodobé terapii v průběhu těhotenství nelze vyloučit poruchy intrauterinního růstu. Při léčbě na konci těhotenství existuje riziko atrofie kůry nadledvin plodu, která může vyžadovat postupné snižování substituční terapie u novorozence.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu

Natrium-citrát

Kreatinin

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

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

1 ml nebo 2 ml roztoku v ampulkách z hnědého skla hydrolytické třídy I se zlomovým kroužkem nebo zlomovým bodem, 5 nebo 10 ampulek v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Používejte pouze čirý a bezbarvý roztok bez částic. Obsah ampulek je určen pouze k jednorázovému použití. Zbytky injekčního roztoku musí být zlikvidovány.

Během stanovené doby použitelnosti přípravku může dojít k nažloutlému zbarvení roztoku, ale toto nemá vliv na jeho kvalitu.

Dexamethasone FMK se podává přednostně přímo intravenózně nebo je aplikován do infuzního setu. Injekční roztok je však kompatibilní s následujícími infuzními roztoky (po 250 ml a 500 ml) a je určen k použití do 24 hodin:

- 0,9% roztok chloridu sodného
- Ringerův roztok
- 5% roztok glukózy

Chemická a fyzikální stabilita při používání byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, za dobu a podmínky uchovávání před použitím zodpovídá uživatel a tato doba za normálních podmínek nemá překročit 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Při kombinaci s infuzními roztoky musí být respektovány informace příslušných výrobců těchto infuzních roztoků, včetně compatibility, kontraindikací, nežádoucích účinků a interakcí.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Farmak International Sp. z o.o.

ul. Koszykowa 65

00-667 Warsaw

Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /REGISTRAČNÍ ČÍSLA

56/504/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 9. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 9. 2026