

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dexamethasone Krka 20 mg tablety

Dexamethasone Krka 40 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Dexamethasone Krka 20 mg tablety

Jedna tableta obsahuje dexamethasonum 20 mg.

Dexamethasone Krka 40 mg tablety

Jedna tableta obsahuje dexamethasonum 40 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Dexamethasone Krka 20 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 389,5 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Dexamethasone Krka 40 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 779 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Dexamethasone Krka 20 mg tablety

Bílé nebo téměř bílé, kulaté tablety se zkosenými hranami, půlicí rýhou a s vyrytým „20“ na jedné straně (tloušťka: 4,0-6,0 mm, průměr: 10,7-11,3 mm). Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Dexamethasone Krka 40 mg tablety

Bílé nebo téměř bílé, oválné tablety s půlicí rýhou na obou stranách (tloušťka: 6,0-8,0 mm, délka: 18,7-19,3 mm). Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dermatologie

Pemphigus vulgaris.

Autoimunitní poruchy/revmatologie

Myositida.

Hematologická porucha

Idiopatická trombocytopenická purpura u dospělých.

Onkologie

Metastatická komprese míchy.

Profylaxe a léčba zvracení vyvolaného cytostatiky, emetogenní chemoterapií v rámci antiemetické léčby.

Léčba symptomatického mnohočetného myelomu, akutní lymfoblastické leukémie, Hodgkinovy choroby a non-Hodgkinova lymfomu v kombinaci s jinými léčivými přípravky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Mějte prosím na paměti, že toto je léčivý přípravek s vysokými silami dávkování.
Přípravek Dexamethasone Krka se doporučuje používat v nejnižší účinné dávce.

Dexamethason je podáván v obvyklých dávkách 0,5 až 10 mg denně, v závislosti na onemocnění, které se léčí. U těžších chorobných stavů mohou být zapotřebí dávky vyšší než 10 mg za den. Dávka má být titrována podle individuální odpovědi pacienta a závažnosti onemocnění. Aby se minimalizovaly nežádoucí účinky, má být použita nejnižší možná účinná dávka.

Není-li předepsáno jinak, platí následující doporučení pro dávkování:

Níže uvedená doporučená dávkování jsou uvedena pouze jako vodítko. Počáteční a denní dávky mají být vždy stanoveny na základě individuální odpovědi pacienta a závažnosti onemocnění.

- **Pemphigus:** Počáteční dávka 300 mg po dobu tří dnů s následným snižováním dávek podle klinické potřeby.

- **Myositida:** 40 mg po dobu 4 dnů v cyklech.

- **Idiopatická trombocytopenická purpura:** 40 mg po dobu 4 dnů v cyklech.

- **Metastatická komprese míchy:** Počáteční dávka a délka léčby závisí na příčině a závažnosti. Pro paliativní léčbu mohou být použity velmi vysoké dávky až do 96 mg. Pro optimální dávkování a snížení četnosti podání nebo počtu tablet může být použita kombinace sil s nižšími dávkami (4 a 8 mg) a sil s vyššími dávkami (20 mg nebo 40 mg).

- **Profylaxe a léčba zvracení vyvolaného cytostatiky, emetogenní chemoterapií v rámci antiemetické léčby:** 8-20 mg (jedna 20mg tableta nebo jedna polovina 40mg tablety) před léčbou chemoterapií, poté 4-16 mg/den 2. a 3. den.

- **Léčba symptomatického mnohočetného myelomu, akutní lymfoblastické leukémie, Hodgkinovy choroby a non-Hodgkinova lymfomu v kombinaci s dalšími léčivými přípravky:** Obvyklé dávkování je 40 mg nebo 20 mg jednou denně.

Dávka a četnost podávání se mění podle léčebného protokolu a s tím související léčbou. Podávání dexamethasonu se má řídit pokyny pro podávání dexamethasonu, které jsou popsány v souhrnu údajů o přípravku přidružené léčby. Pokud tomu tak není, je třeba dodržovat místní nebo mezinárodní léčebné protokoly a pokyny. Ošetřující lékaři mají pečlivě vyhodnotit, jakou dávku dexamethasonu použít s přihlédnutím ke stavu a statusu onemocnění pacienta.

Porucha funkce ledvin

Pacienti podstupující aktivní hemodialýzu mohou mít zvýšenou clearance léku prostřednictvím dialyzátu a tudíž mohou vyžadovat úpravu dávky steroidů.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkým onemocněním jater může být nezbytná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být biologický účinek dexamethasonu zesílen kvůli jeho pomalejšímu metabolismu (prodloužený plazmatický poločas) a hypoalbuminemií (zvýšené hladiny volného léku v plazmě), což může také způsobit více nežádoucích účinků.

Starší pacienti

Léčba starších pacientů, a to zejména pokud je dlouhodobá, má být plánována s ohledem na závažnější následky běžných nežádoucích účinků kortikosteroidů ve stáří (osteoporóza, diabetes mellitus,

hypertenze, snížená imunita, psychické změny). U těchto pacientů mohou být plazmatické koncentrace dexamethasonu vyšší a jeho vylučování pomalejší než u mladších pacientů, proto má být jeho dávka odpovídajícím způsobem snížena.

Pediatrická populace

Vylučování dexamethasonu je u dětí i dospělých přibližně stejné, pokud je dávkování upraveno podle plochy jejich těla. Dávkování má být plánováno s ohledem na možné účinky na růst a vývoj a na známky adrenální suprese.

Dlouhodobá léčba

Pro dlouhodobou léčbu některých stavů má být léčba glukokortikoidy po počáteční léčbě změněna z dexamethasonu na prednison/prednisolon, aby se snížila suprese funkce kůry nadledvin.

Ukončení léčby

Po náhlém přerušení dlouhodobé léčby vysokými dávkami glukokortikoidů může dojít k akutnímu adrenokortikálnímu selhání. Proto mají být v takových případech dávky glukokortikoidů postupně snižovány a léčba má být ukončována postupně. (Viz bod 4.4).

Způsob podání

Dexamethason má být užíván s jídlem nebo po jídle, aby se minimalizovalo podráždění gastrointestinálního traktu. Je třeba se vyhnout nápojům obsahujícím alkohol nebo kofein.

Přípravek Dexamethasone Krka je dostupný ve formě tablet 4 mg, 8 mg, 20 mg a 40 mg. Tablety mohou být rozděleny na stejné poloviny, a mohou tak poskytovat další síly 2 mg a 10 mg nebo usnadnit pacientovi polykání tablety.

Pokud léčba obden není možná, může být obvykle celá denní dávka glukokortikoidů podávána jako jedna ranní dávka; nicméně někteří pacienti budou vyžadovat rozdělení denních dávek glukokortikoidů.

4.3 Kontraindikace

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

Systémová infekce, pokud se nepoužije specifická antiinfekční terapie.

Žaludeční vřed nebo duodenální vřed.

Očkování živými vakcínami během léčby vysokými terapeutickými dávkami dexamethasonu (a jiných kortikosteroidů) je kontraindikováno vzhledem k možnosti virové infekce (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Adrenokortikální nedostatečnost

Adrenokortikální nedostatečnost, která je způsobena léčbou glukokortikoidy, může v závislosti na dávce a délce léčby po ukončení léčby přetrvávat po mnoho měsíců, a v některých případech více než rok. Během léčby specifických fyzicky stresových stavů (trauma, operace, porod atd.) dexamethasonem může být zapotřebí dočasné zvýšení dávky. Vzhledem k možnému riziku při náročných stavech má být pacientům podstupujícím dlouhodobou léčbu vystavena karta s údaji o předepsaném dávkování. Dokonce i v případech dlouhodobé adrenokortikální nedostatečnosti po ukončení léčby může být ve fyzicky stresových situacích nezbytné podávání glukokortikoidů. Akutní adrenokortikální nedostatečnost způsobená léčbou může být minimalizována pomalým snižováním dávky až do doby plánovaného ukončení léčby.

Léčba dexamethasonem má být zahájena pouze v případě nejzávažnějších indikací, a pokud je to nutné, má být podávána s cílenou antiinfekční léčbou při následujících onemocněních:

- Akutní virové infekce (herpes zoster, herpes simplex, plané neštovice, herpetická keratitida)
- HBsAg pozitivní chronická aktivní hepatitida
- Asi 8 týdnů před a až 2 týdny po vakcinaci živými vakcínami (viz body 4.3 a 4.5)
- Systémové mykózy a parazitózy (např. *Nematodes*)
- Poliomyelitida

- Lymfadenitida po BCG vakcinaci
- Akutní a chronické bakteriální infekce
- Při anamnéze tuberkulózy (riziko reaktivace) používat pouze při ochranné léčbě tuberkulostatiky
- Známa nebo suspektní strongyloidóza (napadení hád'átkem střevním). Léčba glukokortikoidy může vést k hyperinfekci *Strongyloides* a jejich šíření s rozsáhlou larvální migrací.

Kromě toho má být léčba dexamethasonem zahájena pouze v případě závažných indikací, a pokud je to nutné, musí být podávána další specifická léčba při:

- Gastrointestinálních vředech
- Závažné osteoporóze (protože kortikosteroidy mají negativní efekt na rovnováhu vápníku)
- Obtížně kontrolovatelné hypertenzi
- Obtížně kontrolovatelném diabetu mellitu
- Psychiatrických poruchách (též v anamnéze)
- Glaukomech s úzkým a širokým úhlem
- Vředech či poraněních rohovky
- Závažném srdečním selhání

Anafylaktická reakce

Mohou se objevit závažné anafylaktické reakce.

Zánět šlach

Riziko zánětu a ruptury šlach se zvyšuje u pacientů léčených souběžně glukokortikoidy a fluorochinolony.

Myasthenia gravis

Zpočátku může dojít k exacerbacii myasthenia gravis během léčby dexamethasonem.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Dlouhodobé užívání kortikosteroidů může vést k zadní subkapsulární kataraktě, glaukomu s možným postižením optického nervu a může zvýšit výskyt sekundárních očních infekcí způsobených plísněmi či viry.

Z důvodu možné perforace rohovky mají být kortikosteroidy používány s opatrností u pacientů s oční infekcí herpes simplex.

Intestinální perforace

Vzhledem k riziku perforace střev má být dexamethason užíván pouze tehdy, pokud jsou k tomu závažné důvody a s odpovídajícím sledováním při:

- Závažné ulcerózní kolitidě s rizikem perforace
- Divertikulitidě
- Enteroanastomóze (ihned po operaci)

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

Cukrovka

Při podávání dexamethasonu diabetikům je třeba vzít v úvahu vyšší potřebu insulinu nebo perorálních antidiabetik.

Kardiovaskulární onemocnění

V průběhu léčby dexamethasonem je nezbytné pravidelné monitorování krevního tlaku, a to zejména

při podávání vyšších dávek a u pacientů s obtížně regulovatelným vysokým krevním tlakem. Vzhledem k riziku zhoršení mají být pečlivě sledováni pacienti s těžkou srdeční nedostatečností. U pacientů léčených vysokými dávkami dexamethasonu se může vyskytnout bradykardie. Je třeba opatrnosti při používání kortikosteroidů u pacientů, kteří nedávno prodělali infarkt myokardu, protože byla hlášena ruptura myokardu.

Infekce

Léčba dexamethasonem může zakrýt příznaky existující nebo rozvíjející se infekce, čímž se ztíží diagnóza. Dlouhodobé užívání i malého množství dexamethasonu vede ke zvýšenému riziku infekce, a to i mikroorganismy, které jinak infekce způsobují jen vzácně (tzv. oportunní infekce).

Očkování

Očkování inaktivovanou vakcínou jsou vždy možná. Nicméně je třeba poznamenat, že imunitní reakce, a tím i úspěch očkování, může být ovlivněna vyššími dávkami kortikosteroidů.

Při dlouhodobé léčbě dexamethasonem se doporučují pravidelné prohlídky u lékařů (včetně očního vyšetření v tříměsíčních intervalech).

Metabolické poruchy

Při vysokých dávkách mají být monitorovány dostatečný příjem vápníku a omezení sodíku, stejně tak i sérové hladiny draslíku. V závislosti na délce léčby a dávkování lze očekávat negativní vliv na metabolismus vápníku, takže se doporučuje profylaxe osteoporózy. To platí především při již přítomných rizikových faktorech, jako rodinná dispozice, vyšší věk, po menopauze, nedostatečný příjem bílkovin a vápníku, těžké kouření, nadměrná konzumace alkoholu, stejně tak jako nedostatek pohybu. Prevence se skládá z dostatečného příjmu vápníku a vitamínu D a fyzické aktivity. Další lékařské ošetření má být zváženo v případě již existující osteoporózy.

Kortikosteroidy se mají používat opatrně u pacientů s migrénou, protože kortikosteroidy mohou způsobit retenci tekutin.

Psychické změny

Psychické změny se projevují různou formou, z níž nejčastější je euforie. Mohou se také objevit deprese, psychotické reakce a sebevražedné tendence.

Tyto nemoci mohou být závažné. Obvykle se objevují během několika dnů nebo týdnů po zahájení léčby. Jejich výskyt je pravděpodobnější při vysokých dávkách. Většina těchto problémů odezní, pokud se dávka sníží nebo se lék vysadí. Nicméně pokud se objeví problémy, mohou vyžadovat léčbu. V několika málo případech se psychické problémy objevily při snížení dávek nebo ukončení léčby.

Otok mozku nebo zvýšený nitrolební tlak

Kortikosteroidy nemají být používány při poranění hlavy, neboť pravděpodobně nepřinesou prospěch, nebo mohou dokonce uškodit.

Syndrom nádorového rozpadu

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS) u pacientů s maligním hematologickým onemocněním po podání dexamethasonu samostatně nebo v kombinaci s jinými cytostatiky. Pacienty s vysokým rizikem TLS, jako jsou pacienti s vysokým proliferativním růstem nádoru, vysokou nádorovou zátěží a vysokou citlivostí na cytostatika, je třeba pečlivě sledovat a přijmout vhodná opatření.

Ukončení léčby

Dávky glukokortikoidů mají být snižovány postupně.

Při přerušení nebo ukončení dlouhodobého podávání glukokortikoidů je třeba zvážit následující rizika:

- Zhoršení nebo recidiva základního onemocnění, akutní nedostatečnost nadledvin, syndrom z vysazení kortikosteroidů („abstinenční syndrom“ může zahrnovat horečku, bolest svalů a kloubů, zánět nosní sliznice (rýma), hubnutí, svědění kůže a zánět oka (zánět spojivek)).
- Některá virová onemocnění (plané neštovice, spalničky) u pacientů léčených glukokortikoidy mohou být velmi závažná.

- Děti a imunokompromitované osoby, které neprodělaly infekce planými neštovicemi nebo spalničkami, jsou obzvláště ohroženy. Pokud tito lidé mají kontakt s lidmi infikovanými spalničkami nebo planými neštovicemi v průběhu léčby dexamethasonem, má být v případě potřeby zavedena preventivní léčba.

Feochromocytomová krize

Po systémovém podání kortikosteroidů byla hlášena feochromocytomová krize, která může být fatální. Kortikosteroidy mají být podávány pacientům s feochromocytomem nebo s podezřením na něj až po zhodnocení rizika a prospěchu.

Pediatrická populace

Kortikosteroidy způsobují na dávce závislou inhibici růstu v raném dětství, dětství a dospívání, protože kortikosteroidy mohou vést k předčasnému uzavření epifýzy, které může být nevratné. Proto pro použití dlouhodobé léčby dexamethasonem u dětí musí být velmi závažná indikace a jejich tempo růstu je třeba pravidelně kontrolovat.

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

Starší pacienti

Nežádoucí účinky systémových kortikosteroidů mohou mít závažné následky, zejména ve stáří, především osteoporózu, hypertenzi, hypokalemii, cukrovku, náchylnost k infekcím a atrofii kůže. Je vyžadováno pečlivé klinické sledování, aby se zabránilo život ohrožujícím reakcím.

Vliv diagnostických testů

Glukokortikoidy mohou potlačit kožní reakci při testování na alergie. Také mohou ovlivnit výsledky NBT (nitrotetrazoliová modř) testu na bakteriální infekce a vyvolat falešně negativní výsledek.

Poznámka k doping

Použití dopingových testů při užívání dexamethasonu může vést k pozitivním výsledkům.

Přípravek Dexamethasone Krka obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Před použitím přípravku Dexamethasone Krka v kombinaci s jiným léčivým přípravkem, se podívejte do souhrnu údajů o přípravku tohoto přípravku.

Farmakodynamické interakce

Pacienti užívající NSAID mají být sledováni, protože NSAID mohou zvyšovat výskyt a/nebo závažnost žaludečních vředů. Kyselina acetylsalicylová má být v kombinaci s kortikosteroidy používán při hypoprotrombinemii opatrně.

Renální clearance salicylátů je kortikosteroidy zvýšena. Jakmile jsou steroidy vysazeny, může být proto dávka salicylátů snížena. Vysazení steroidu může vést k intoxikaci salicylátem v důsledku zvýšení koncentrace salicylátu v séru.

Kortikosteroidy snižují účinek antidiabetik jako je insulin, sulfonylmočovina a metformin. Příležitostně se může objevit hyperglykemie a diabetická ketoacidóza.

Z tohoto důvodu se na začátku léčby u diabetiků mají provádět častější testy krve a moči.

Hypokalemický efekt acetazolamidu, kličkových diuretik, thiazidových diuretik, kaliuretik, injekcí amfotericinu B (glukomineralo)-kortikosteroidů, tetrakosaktidu a projímadel se zvýší. Hypokalemie podporuje vznik srdečních arytmií, zejména torsade de pointes, a zvyšuje toxicitu srdečních glykosidů.

Před zahájením léčby kortikosteroidy je třeba napravit hypokalemii a u pacientů mají být klinicky monitorovány elektrolyty a mají být sledováni elektrokardiograficky. Kromě toho existují kazuistiky, ve kterých souběžné použití amfotericinu B a hydrokortizonu vedlo ke zvětšení srdce a srdečnímu selhání.

Léky proti vředům: Karbenoxolon zvyšuje riziko hypokalemie.

Chlorochin, hydroxychlorochin a meflochin: Zvýšené riziko myopatie a kardiomyopatie.

Souběžné podávání ACE inhibitorů zvyšuje riziko onemocnění krve.

Účinky antihypertenziv na snížení krevního tlaku mohou být kortikosteroidy ovlivněny. Dávku antihypertenzní léčby může být nutné během léčby dexamethasonem upravit.

Thalidomid: Velká opatrnost je třeba při souběžném podávání s thalidomidem, byly hlášeny případy toxické epidermální nekrolýzy.

Účinek očkování může být během léčby s dexamethasonem snížen.

Očkování živými vakcínami během léčby vysokými terapeutickými dávkami dexamethasonu (a jiných kortikosteroidů) je kontraindikováno vzhledem k možnosti virové infekce. V tomto případě je třeba očkování odložit nejméně o 3 měsíce po ukončení léčby kortikosteroidy. Jiné typy imunizace v průběhu léčby vysokými terapeutickými dávkami kortikosteroidů jsou nebezpečné vzhledem k riziku neurologických komplikací a snížením nebo absencí zvýšení titrů protilátek (ve srovnání s předpokládanými hodnotami) a tedy i menšímu ochrannému účinku. Nicméně pacienti, kteří dostávali kortikosteroidy lokálně (parenterálně) nebo na krátkou dobu (méně než 2 týdny) v menších dávkách, mohou být imunizováni.

Inhibitory cholinesterázy: Souběžné užívání inhibitorů cholinesteráz a kortikosteroidů může způsobit závažnou svalovou slabost u pacientů s myasthenia gravis. Pokud je to možné, má být léčba inhibitory cholinesterázy přerušena alespoň 24 hodin před zahájením léčby kortikosteroidy.

Riziko zánětu a ruptury šlach se zvyšuje u pacientů léčených souběžně glukokortikoidy a fluorochinolony.

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

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na dexamethason:

Dexamethason je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4).

Podávání dexamethasonu s induktory CYP3A4, jako je například efedrin, barbituráty, rifabutin, rifampicin, fenytoin a karbamazepin může vést ke snížení plazmatických koncentrací dexamethasonu, a pak je třeba zvýšit dávku.

Aminoglutetimid může urychlit snižování hladiny dexamethasonu a snižuje jeho účinnost. Pokud je to nutné, je třeba upravit dávkování dexamethasonu.

Pryskyřice žlučových kyselin, jako je například kolestyramin, mohou snižovat absorpci dexamethasonu.

Lokálně aplikované gastrointestinální léky, antacida, aktivní uhlí: Snížená resorpce glukokortikoidu byla popsána při souběžném podávání prednisolonu a dexamethasonu. Proto je podávání glukokortikoidů a lokálně aplikovaných gastrointestinálních léků, antacid a aktivního uhlí třeba posunout (s odstupem nejméně dvě hodiny).

Podávání dexamethasonu s inhibitory CYP3A4, jako jsou azolová antimykotika (např. ketokonazol, itrakonazol), inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) a makrolidová antibiotika (např. erythromycin) může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace a snížení clearance dexamethasonu. V případě potřeby má být dávka dexamethasonu snížena.

Ketokonazol může nejen zvýšit plazmatickou koncentraci dexamethasonu inhibicí CYP3A4, ale také potlačuje syntézu adrenálních kortikosteroidů a může tak způsobit nedostatečnost nadledvin po přerušení léčby kortikosteroidy.

Estrogeny, včetně perorální antikoncepce, mohou inhibovat metabolismus některých kortikosteroidů, a tím zvýšit jejich účinek.

Účinky dexamethasonu na jiné léčivé přípravky

Dexamethason je středně silný induktor CYP3A4. Podávání dexamethasonu s látkami metabolizovanými CYP3A4 může vést ke zvýšené clearance a sníženým plazmatickým koncentracím těchto látek.

Tuberkulostatika: Při souběžném podávání prednisolonu bylo pozorováno snížení plazmatických koncentrací isoniazidu. Pacienti užívající isoniazid mají být pečlivě sledováni.

Cyklosporin: Souběžné podávání cyklosporinu a kortikosteroidů může vést ke zvýšení účinku obou látek. Je zde zvýšené riziko mozkových záchvatů.

Prazikvantel: Snížené plazmatické koncentrace prazikvantelu způsobují riziko selhání léčby v důsledku zvýšeného jaterního metabolismu dexamethasonu.

Perorální antikoagulancia (kumarin): Souběžná léčba kortikosteroidy může buď zesílit, nebo vést k oslabení účinku perorálních antikoagulancií. V případě vysokých dávek nebo léčby trvající déle než 10 dní je přítomno riziko krvácení specifické pro podávání kortikosteroidů (gastrointestinální sliznice, vaskulární křehkost). Pacienti, kteří používají kortikosteroidy v kombinaci s perorálními antikoagulancií, mají být pečlivě sledováni (kontroly 8. den, pak každé dva týdny v průběhu léčby a po ukončení léčby).

Atropin a další anticholinergika: Zvýšení nitroočního tlaku se objevuje při souběžném podávání dexamethasonu.

Nedepolarizující myorelaxancia: myorelaxační účinek může trvat déle.

Somatotropin: účinek růstového hormonu může být snížený.

Protirelin: Při podávání protirelinu může být zaznamenáno snížení elevace TSH.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dexamethason prochází placentou. Podávání kortikosteroidů březím zvířatům může způsobit abnormality ve vývoji plodu, včetně rozštěpu patra, intrauterinní retardace růstu a účinků na růst a vývoj mozku. Neexistuje žádný důkaz, že kortikosteroidy vedou ke zvýšenému výskytu vrozených vad, jako je například rozštěp patra/rty, u člověka (viz bod 5.3). Dlouhodobá nebo opakovaná léčba kortikosteroidy v těhotenství zvyšuje riziko intrauterinní retardace růstu. U novorozenců vystavených kortikosteroidům v prenatálním období existuje zvýšené riziko adrenální insuficience, která za normálních okolností podléhá spontánní postnatální regresi a vzácně má klinický význam. Dexamethason má být předepisován během těhotenství, a zejména v prvním trimestru, pouze v případě, že přínos léčby převáží rizika pro matku a dítě.

Kojení

Glukokortikoidy jsou vylučovány do mateřského mléka. Nejsou k dispozici dostatečné informace o vylučování dexamethasonu do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Kojenci matek, které užívají vysoké dávky systémových kortikosteroidů po dlouhou dobu, mohou mít nějaký stupeň adrenální suprese.

Při rozhodování, zda pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit léčbu dexamethasonem, je třeba brát v úvahu přínos kojení pro dítě a prospěch z léčby dexamethasonem pro ženu.

Fertilita

Dexamethason snižuje biosyntézu testosteronu a endogenní sekreci ACTH, která má vliv na spermatogenezi a ovariální cyklus.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Dexamethason může vyvolat stav zmatenosti, halucinace, závrať, spavost, únavu, synkopu a zastřené vidění (viz bod 4.8). Pokud to nastane, pacient má být poučen, aby v průběhu léčby dexamethasonem neřídil, neobsluhoval stroje nebo nevykonával nebezpečné úkoly.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Výskyt předpokládaných nežádoucích účinků koreluje s relativní účinností látky, dávkou, denní dobou podávání a délkou léčby. Během krátkodobé léčby je riziko nežádoucích účinků nízké, pokud je dávkování v souladu s doporučeními a pacienti jsou pečlivě sledováni.

Mezi obvyklé nežádoucí účinky při krátkodobé léčbě dexamethasonem (dny/týdny) patří nárůst tělesné hmotnosti, psychické poruchy, intolerance glukosy a přechodná adrenokortikální nedostatečnost. Dlouhodobá léčba dexamethasonem (měsíce/roky) obvykle způsobuje centrální obezitu, křehkost kůže, svalovou atrofii, osteoporózu, retardaci růstu a dlouhodobou adrenokortikální nedostatečnost. (Viz také bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

	Není známo
Infekce a infestace	Zvýšená náchylnost k (latentním) infekcím* nebo jejich zhoršení (včetně septikemie, tuberkulózy, očních infekcí, planých neštovic, spalniček, plísňových a virových infekcí) s maskováním klinických příznaků, oportunní infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukocytóza, lymfopenie, eosinopenie, polycytemie, abnormální koagulace
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe, imunosuprese (viz také „Infekce a infestace“)
Endokrinní poruchy	Suprese osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny a indukce Cushingova syndromu (typické příznaky: měsícovitý obličej, pletora, obezita v oblasti trupu), sekundární nedostatečnost nadledvin a hypofýzy* (zejména ve stresu, jako je trauma nebo chirurgický zákrok), potlačení růstu v raném dětství, dětství a dospívání, nepravidelná menstruace a amenorea, hirsutismus
Poruchy metabolismu a výživy	Hmotnostní přírůstek, záporná bilance bílkovin a vápníku*, zvýšená chuť k jídlu, retence sodíku a vody*, ztráty draslíku* (upozornění: poruchy rytmu), hypokalemická alkalóza, manifestace latentního diabetu mellitu, porucha tolerance sacharidů vyžadující zvýšení dávek antidiabetické léčby*, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie
Psychiatrické poruchy*	Psychická závislost, deprese, nespavost, zhoršení schizofrenie, duševní nemoci, od euforie po manifestovanou psychózu
Poruchy nervového systému	Zvýšený nitrolební tlak s papiloedémem u dětí (pseudotumor cerebri), obvykle po vysazení léčby; projev latentní epilepsie, zvýšené záchvaty při zjevné epilepsii, vertigo, bolest hlavy
Poruchy oka	Zvýšený nitrooční tlak, glaukom*, papiloedém, katarakta*, především se zadní subkapsulární opacitou, atrofie rohovky a skléry, více očních virových, plísňových a bakteriálních infekcí, zhoršení příznaků spojených s vředy rohovky*, chorioretinopatie, rozmazané vidění (viz také bod 4.4)
Srdeční poruchy	Ruptura srdečního svalu po nedávno prodělaném infarktu myokardu, kongestivní srdeční selhání u pacientů s predispozicí, srdeční dekompenzace*
Cévní poruchy	Hypertenze, vaskulitida, zvýšená ateroskleróza a riziko trombózy/tromboembolismu (zvýšení srážlivosti krve může vést k tromboembolickým komplikacím)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Škytavka
Gastrointestinální poruchy	Dyspepsie, břišní distenze*, žaludeční vředy s perforací a krvácením, akutní pankreatitida, ulcerózní ezofagitida, ezofageální kandidóza, nadýmání, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hypertrichóza, atrofie kůže, teleangiektázie, strie, erytém, steroidní akné, petechie, ekchymóza, alergická dermatitida, kopřivka, angioneurotický edém, řidnutí vlasů, poruchy pigmentace, zvýšená křehkost kapilár, periorální dermatitida, nadměrné pocení, sklon ke vzniku modřin
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Předčasné uzavření epifyzy, osteoporóza, fraktury páteře a dlouhých kostí, aseptická nekróza stehenních a pažních kostí, ruptury šlach*, proximální myopatie, svalová slabost, ztráta svalové hmoty
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Snížená odpověď na očkování a kožní testy. Opožděné hojení ran, diskomfort, malátnost, steroidový abstinenci syndrom: příliš rychlé snížení dávky kortikosteroidů po dlouhodobé léčbě může vést k akutní nedostatečnosti nadledvin, hypotenzi a úmrtí. Abstinenci syndrom se může projevit horečkou, myalgii, artralgií, rinitidou, zánětem spojivek, bolestivými svědivými kožními uzlíky a hubnutím.

*viz také bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“

Popis vybraných nežádoucích účinků

Adrenokortikální nedostatečnost

Adrenokortikální nedostatečnost, která je způsobena léčbou glukokortikoidy, může v závislosti na dávce a délce léčby přetrvávat po mnoho měsíců a v některých případech i po více než jeden rok po ukončení léčby. (Viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

Psychické změny

Psychické změny se projevují různou formou, z níž nejčastější je euforie. Mohou se také objevit deprese, psychotické reakce a sebevražedné tendence. Tyto nemoci mohou být závažné. Obvykle se objevují během několika dnů nebo týdnů po zahájení léčby. Jejich výskyt je pravděpodobnější při vysokých dávkách. Většina těchto problémů odezní, pokud se dávka sníží nebo se lék vysadí. (Viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

Infekce

Léčba dexamethasonem může zakrýt příznaky existující nebo rozvíjející se infekce, čímž ztíží diagnózu, a může vést ke zvýšenému riziku infekce. (Viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

Intestinální perforace

Kortikosteroidy mohou být spojeny se zvýšeným rizikem perforace tlustého střeva při závažné ulcerózní kolitidě s rizikem perforace, divertikulitidě a enteroanastomóze (ihned po operaci).

U pacientů léčených vysokými dávkami glukokortikoidů mohou chybět známky peritoneálního podráždění po gastrointestinální perforaci. (Viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

Kardiovaskulární onemocnění

Může se vyskytnout bradykardie, zhoršení těžké srdeční nedostatečnosti a obtíže s regulací vysokého krevního tlaku. Je třeba opatrnosti při používání kortikosteroidů u pacientů, kteří nedávno prodělali infarkt myokardu, protože byla hlášena ruptura myokardu. (Viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

Pediatrická populace

Kortikosteroidy způsobují na dávce závislou inhibici růstu v raném dětství, dětství a dospívání, protože kortikosteroidy mohou vést k předčasnému uzavření epifýzy, které může být nevratné. (Viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

Starší pacienti

Nežádoucí účinky systémových kortikosteroidů mohou mít závažné následky, zejména ve stáří, především osteoporózu, hypertenzi, hypokalemii, cukrovku, náchylnost k infekcím a atrofii kůže. (Viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Zprávy o akutní toxicitě a/nebo úmrtí po předávkování glukokortikoidy jsou vzácné.

Předávkování či dlouhodobé užívání může zvýraznit nežádoucí účinky glukokortikoidů.

Léčba

Žádné antidotum není k dispozici. Léčba má být symptomatická a podpůrná, a pokud je to možné, se sníženým dávkováním dexamethasonu nebo pomalým vysazením. Léčba pravděpodobně není indikována pro účinky způsobené chronickou otravou, pokud nemá pacient stav, který by u něj způsobil neobvyklou citlivost ke škodlivým účinkům kortikosteroidů. V tomto případě má být vyprázdněn žaludek a zahájena symptomatická léčba podle potřeby. Anafylaktické reakce a reakce z přecitlivělosti mohou být léčeny epinefrinem (adrenalinem), umělou ventilací s pozitivním přetlakem a aminofylinem. Pacient má být v teple a klidu. Biologický poločas dexamethasonu v plazmě je asi 190 minut.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Dexamethason je vysoce účinný a dlouhodobě působící glukokortikoid se zanedbatelnými sodíkovými zadržujícími vlastnostmi, a je proto zvláště vhodný pro použití u pacientů se srdečním selháním a hypertenzí.

Jeho protizánětlivý účinek je 7krát větší než účinek prednisolonu a, stejně jako ostatní glukokortikoidy, má také dexamethason antialergické, antipyretické a imunosupresivní vlastnosti.

Dexamethason má biologický poločas 36-54 hodin, a proto je vhodný při stavech, které vyžadují nepřetržité působení glukokortikoidů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Dexamethason se při podávání ústí dobře vstřebává; vrcholové plazmatické hladiny jsou dosaženy za

1 až 2 hodiny po požití a vykazují široké interindividuální rozdíly. Průměrný plazmatický poločas je $3,6 \pm 0,9$ hod. Dexamethason je vázán (až přibližně ze 77 %) na plazmatické bílkoviny, hlavně na albuminy. Procento vazby dexamethasonu na bílkoviny, na rozdíl od kortizolu, zůstává s rostoucí koncentrací steroidu prakticky nezměněno. Kortikosteroidy jsou rychle distribuovány do všech tělesných tkání. Procházejí placentou a mohou být vylučovány v malém množství do mateřského mléka.

Biotransformace

Dexamethason je metabolizován především v játrech, ale také v ledvinách.

Eliminace

Dexamethason a jeho metabolity jsou vylučovány močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech prokázaly, že glukokortikoidy zvyšují výskyt rozštěpu patra, spontánních potratů a intrauterinní růstové retardace. V některých případech byly tyto rozdíly kombinované s defekty centrálního nervového systému a srdce. U non-humánních primátů byly pozorovány menší kosterní abnormality na lebce. Tyto účinky byly pozorovány po použití vysokých dávek dexamethasonu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC//Al): 10, 20, 30, 50, 60, 100, 10 × 1, 20 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 60 × 1 a 100 × 1 tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Dexamethasone Krka 20 mg: 56/351/16-C

Dexamethasone Krka 40 mg: 56/352/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 8. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 16 .7. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 4. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).