

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dexamethasone Kalceks 4 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 1ml ampulka obsahuje dexamethasoni natrii phosphas odpovídající dexamethasoni dihydrogenophosphas 4 mg.

Jedna 2ml ampulka obsahuje dexamethasoni natrii phosphas odpovídající dexamethasoni dihydrogenophosphas 8 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje přibližně 3 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic.

pH roztoku 7,0-8,5

Osmolalita 270-310 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

1. Systémové podání

Dexamethasone Kalceks injekční/infuzní roztok se často používá ve vysokých dávkách po zahájení neodkladné léčbě:

- Léčba a profylaxe edému mozku způsobeného tumorem mozku (po chirurgickém výkonu a po radioterapii) a po traumatu míchy.
- Anafylaktický šok (např. reakce na kontrastní látku) v kombinaci s epinefrinem, antihistaminiky a vhodnou náhradou objemu (pozor: injekční stříkačky s namíchaným obsahem).
- Polytraumatický šok/profylaxe posttraumatického šoku plic.
- Závažná exacerbace astmatu (pouze se souběžnou léčbou sympatomimetiky).
- Akutní závažná kožní onemocnění (např. pemphigus vulgaris, erythrodermie).
- Závažná onemocnění krve (např. akutní trombocytopenická purpura, hemolytická anemie, jako souběžná medikace při léčbě leukémie).
- Léčba druhé linie při akutní adrenokortikální insuficienci (Addisonská krize).

Dexamethasone Kalceks je indikován k léčbě onemocnění způsobeného koronavirem 2019 (COVID-19) u dospělých a dospívajících pacientů (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg), kteří vyžadují podpůrnou oxygenoterapii.

2. Lokální podání

- Periartrikulární a infiltrační terapie, např. u periartthritis scapulohumeralis, epikondylitidy, burzitidy, tendovaginitidy, styloiditidy.
- Intraartikulární injekce, např. u revmatoidní artritidy, pokud jsou postiženy jednotlivé klouby nebo při nedostatečné odpovědi na systémovou léčbu, doprovodné zánětlivé reakce u revmatoidní artritidy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Glukokortikoidy mají být používány pouze tak dlouho – a pouze v tak nízkých dávkách – jak je nezbytně nutné k dosažení a udržení požadovaného terapeutického účinku.

Pokud jsou při jednorázové léčbě vyžadovány vysoké dávky, je třeba zvážit použití léčivých přípravků obsahujících dexamethason vyšší síly/objemu.

1. Systémové podání

Léčba a profylaxe edému mozku u tumorů mozku (po chirurgickém výkonu a po radioterapii) a po traumatu míchy

V závislosti na příčině a závažnosti stavu je počáteční dávka 8-10 mg (až do 80 mg) intravenózně, poté 16-24 mg (až do 48 mg)/den rozdělená do 3-4 (6) jednotlivých dávek podávaných intravenózně po dobu 4-8 dnů. Během radioterapie a při konzervativní léčbě inoperabilních tumorů mozku může být zapotřebí dlouhodobé podávání dexamethason-dihydrogen-fosfátu v nižších dávkách.

Anafylaktický šok

Nejprve intravenózní injekce epinefrinu, poté 40-100 mg (děti 40 mg) intravenózní injekcí, opakované podle potřeby.

Polytraumatický šok/profylaxe posttraumatického šoku plic

Zpočátku 40-100 mg (děti 40 mg) intravenózně, opakování dávky po 12 hodinách, nebo 16-40 mg každých 6 hodin po dobu 2-3 dnů.

Závažná exacerpace astmatu

Co nejdříve 8-40 mg intravenózně; v případě potřeby opakované injekce 8 mg každé 4 hodiny.

Akutní závažná dermatóza a závažné onemocnění krve

Úvodní léčba 20-40 mg dexamethason-dihydrogen-fosfátu intravenózně a další léčba v závislosti na závažnosti stavu stejnou denní dávkou nebo nižšími dávkami během prvních dnů a přechod na perorální léčbu.

Léčba akutní adrenokortikální insuficience (Addisonská krize)

Zahájení léčby 4-8 mg dexamethason-dihydrogen-fosfátu intravenózně.

Léčba onemocnění COVID-19

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

Starší pacienti, pacienti s poruchou funkce ledvin, poruchou funkce jater (při nízké dávce (6 mg denně) a krátkodobě): Úprava dávky není nutná.

Pediatrická populace: U pediatrických pacientů (dospívající ve věku 12 let a starší s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) je doporučeno podávat 6 mg/dávka intravenózně jednou denně po dobu až 10 dnů.

Délka léčby má být upravena podle klinické odpovědi a individuálních požadavků pacienta.

2. Lokální podání

Pro lokální infiltrační, periartikulární a intraartikulární léčbu injekce 4 mg nebo 8 mg dexamethason-dihydrogen-fosfátu za přísně aseptických podmínek. Pro injekci do malého kloubu jsou dostačující 2 mg dexamethason-dihydrogen-fosfátu. V závislosti na závažnosti onemocnění nemá být provedeno více než 3-4 infiltrací nebo 3-4 injekce na kloub. Interval mezi injekcemi nemá být kratší než 3-4 týdny.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz také bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutná úprava dávkování (viz také bod 5.2).

Pediatrická populace

Kvůli riziku poruch růstu má být u dětí 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 nebo lokální podání (infiltrace).

Dexamethason Kalceks injekční/infuzní roztok se při akutních onemocněních obvykle podává pomalu (2-3 minuty) intravenózně injekcí nebo infuzí. Lze jej však také podávat intramuskulárně (pouze ve výjimečných případech), jako lokální infiltraci nebo intraartikulárně.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Systémová mykotická infekce; systémová infekce, pokud není použita specifická protiinfekční léčba.

Intraartikulární podání je kontraindikováno v případech:

- infekcí uvnitř nebo v bezprostřední blízkosti léčeného kloubu;
- bakteriální artritidy;
- nestability kloubu, který má být ošetřen;
- krvácivé diatézy (spontánní nebo způsobné antikoagulancii);
- periartikulární kalcifikace;
- avaskulární osteonekrózy;
- přetržení šlachy;
- Charcotova kloubu.

V případě přítomnosti infekcí v oblasti aplikace je infiltrace bez další kauzální terapie kontraindikována.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Akutní adrenokortikální insuficience

Náhlé přerušení léčby trvající déle než 10 dnů může vést ke vzniku akutní adrenokortikální insuficience. Pokud se předpokládá přerušení léčby, má být dávka pomalu snižována. V závislosti na dávce a délce léčby může adrenokortikální insuficience způsobená léčbou glukokortikoidy přetrvávat několik měsíců a v individuálních případech více než rok po ukončení léčby.

Pokud během léčby dexamethason-dihydrogen-fosfátem dojde k situacím mimořádné fyzické zátěže (např. úraz, chirurgický výkon, porod), může být potřebné dočasné zvýšení dávky. Podání

glukokortikoidů může být také vyžadováno v situacích fyzické zátěže, pokud adrenokortikální insuficience přetrvává i po ukončení léčby.

Riziko bakteriálních, virových, mykotických, parazitárních a oportunních infekcí

Léčba dexamethason-dihydrogen-fosfátem může kvůli imunosupresivnímu účinku zvýšit riziko bakteriálních, virových, mykotických, parazitárních a oportunních infekcí.

Příznaky manifestní nebo rozvíjející se infekce mohou být maskovány, což může ztížit jejich diagnostiku.

Zvláštní opatrnost je nutná u akutních virových infekcí (hepatitida B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, herpetická keratitida). V případě akutních a chronických bakteriálních infekcí má být použita cílená antibiotická léčba.

Latentní infekce, jako je tuberkulóza nebo hepatitida B, mohou být znovu aktivovány. U pacientů s tuberkulózou v anamnéze má být dexamethason podáván pouze s profylaxí tuberkulostatiky.

V případě systémových mykóz má být použita souběžná léčba antimykotiky.

V případě určitých parazitárních onemocnění (amébová infekce, hlístice) má být použita souběžná antiparazitární léčba. U pacientů se známou nebo suspektní infekcí hádátkem střevním mohou glukokortikoidy vést k jejich aktivaci a proliferaci.

Současné používání kortikosteroidů

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

Feochromocytomová krize

Po podání systémových kortikosteroidů byla hlášena feochromocytomová krize, která může být fatální. Kortikosteroidy mají být pacientům s podezřením nebo identifikovaným feochromocytomem podávány pouze po odpovídajícím zhodnocení rizika/prospěchu.

Zvláštní péče je nutná v následujících případech:

- Přibližně 8 týdnů před a až 2 týdny po profylaktické vakcinaci živými vakcínami: U pacientů léčených dexamethasonem může být průběh virových onemocnění zvláště závažný. Ohroženy jsou zejména děti s oslabenou imunitou (imunosuprese) a osoby, které dosud neměly spalničky nebo plané neštovice. Pokud se tyto pacienti během léčby dexamethasonem dostanou do kontaktu s osobami se spalničkami nebo planými neštovicemi, mají se okamžitě poradit s lékařem, který může v případě potřeby zahájit preventivní léčbu. Viz také „Vakcinace“ níže.
- Osteoporóza: V závislosti na dávkování a délce léčby je třeba počítat s negativním vlivem na metabolismus vápníku; proto je nutné doplňkové podávání vápníku a doporučuje se podávání vitaminu D. U pacientů s již existující osteoporózou má být zvážena doplňková léčba. U pacientů se závažnou osteoporózou se má používat pouze v život ohrožujících případech nebo krátkodobě. U starších pacientů má být provedena specifická analýza poměru přínosů a rizik a v případě nežádoucích účinků jako např. osteoporóza je nutná ostražitost.
- Diabetes mellitus: Klinické sledování a úprava diabetické léčby.
- Psychiatrická anamnéza, včetně rizika sebevraždného chování (v minulosti i současnosti): Doporučuje se neurologické nebo psychiatrické sledování.
- Porucha funkce ledvin: Souběžná účinná léčba základního onemocnění a průběžné sledování.
- Myasthenia gravis: Po podání kortikosteroidů je možné počáteční zhoršení příznaků; proto je důležité pečlivé a opatrné stanovení počáteční dávky.

Gastrointestinální poruchy

U pacientů s gastrointestinální ulcerací je indikována souběžná léčba antiulcerotiky a také pečlivé sledování (včetně monitorování rentgenem nebo gastroscopie).

Vzhledem k riziku intestinální perforace je podání dexamethason-dihydrogen-fosfátu spolu s odpovídajícím sledováním u pacientů s níže uvedenými diagnózami možné pouze tehdy, je-li jasně indikováno:

- závažná ulcerózní kolitida s rizikem perforace;
- vznik 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.

Riziko onemocnění šlach

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

Vakcinace

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

Riziko anafylaktických reakcí

Mohou se objevit závažné anafylaktické reakce.

Dlouhodobá léčba

Při dlouhodobé léčbě jsou indikovány pravidelné lékařské prohlídky (včetně prohlídek očním lékařem v tříměsíčních intervalech); při srovnatelně vysokých dávkách je třeba dbát na dostatečný příjem draslíku a omezení sodíku, a musí být monitorovány hladiny draslíku v těle.

Těhotenství

Ženy mají svého lékaře informovat, pokud jsou těhotné nebo otěhotní.

Kardiovaskulární onemocnění

U pacientů s těžkým srdečním selháním je indikováno pečlivé sledování.

V případě obtížně kontrolovatelné hypertenze je nutná kombinovaná antihypertenzní léčba a pravidelné sledování. Při vysokých dávkách dexamethasonu může dojít k bradykardii.

U pacientů se srdečním selháním je nutná souběžná účinná léčba základního onemocnění a průběžné sledování.

Hypertrofická kardiomyopatie

Po systémovém podávání kortikosteroidů včetně dexamethasonu předčasně narozeným dětem byla hlášena hypertrofická kardiomyopatie. Ve většině hlášených případů byla po vysazení léčby reverzibilní. U předčasně narozených dětí léčených systémově podávaným dexamethasonem je třeba provést diagnostické vyhodnocení a sledovat srdeční funkce a struktury (bod 4.8).

Edém mozku nebo zvýšený nitrolební tlak

Kortikosteroidy nemají být používány v případech poranění hlavy nebo cévní mozkové příhody, protože pravděpodobně nebudou mít přínos nebo mohou dokonce uškodit.

Syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS)

Po uvedení na trh byl u pacientů s maligními hematologickými onemocněními po podání dexamethasonu samostatně nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky 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

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů mohou být hlášeny poruchy zraku. Pokud se u pacienta projeví příznaky jako rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, je třeba zvážit jeho odeslání k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které může patřit katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, jako např. centrální serózní chorioretinopatie (central serious chorioretinopathy, CSC), které byly hlášeny po systémovém nebo lokálním použití kortikosteroidů.

Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s glaukomem s uzavřeným a otevřeným úhlem. V případě ulcerace a poranění rohovky je nutné pečlivé sledování a léčba očním lékařem.

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 nežádoucí účinky na vývoj nervového systému po časně léčbě (<96 hodin) předčasně narozených dětí s chronickým plicním onemocněním při počátečních dávkách 0,25 mg/kg dvakrát denně.

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

Informace týkající se konkrétních způsobů podání

Intramuskulární podání

Z níže uvedených důvodů má být Dexamethasone Kalceks intramuskulárně podáván pouze ve výjimečných případech:

- možnost lokální nesnášenlivost a ochabování tkáně (atrofie tukové tkáně a svalů);
- nejistota v dávkování: zpočátku nadměrná dávka, později nedostatečný účinek.

Intravenózní podání

Intravenózně má být dexamethason-dihydrogen-fosfát podáván pomalu (2-3 minuty), protože příliš rychlé podání pravděpodobně povede ke krátkodobým sekundárním účinkům ve formě nepříjemného brnění nebo parestezie, které jsou samy o sobě neškodné a trvají až 3 minuty.

Intraartikulární podání

Intraartikulární podání glukokortikoidů zvyšuje riziko kloubních infekcí. Dlouhodobé a opakované používání glukokortikoidů do kloubů nesoucích váhu může vést ke zhoršení degenerativních změn v kloubu. Jednou z možných příčin je přetížení postiženého kloubu po ústupu bolesti nebo jiných příznaků.

Lokální podání

Při lokálním podání je pro možné systémové nežádoucí reakce a interakce nutná opatrnost.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 3 mg sodíku v jednom ml roztoku, což odpovídá 0,15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Protože tento léčivý přípravek může být ředěn roztoky obsahujícími sodík (viz bod 6.6), má se to vzít v úvahu vzhledem k celkovému příjmu sodíku ze všech zdrojů, které budou pacientovi podány.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Srdeční glykosidy:	Účinek glykosidů zvýšený nedostatkem 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, které indukují CYP3A4:	Snížený účinek kortikosteroidů
Ketokonazol, itraconazol, ritonavir, kobicistat, makrolidová antibiotika a další léčivé přípravky, které inhibují CYP3A4:	Při souběžném podávání s inhibitory CYP3A, včetně přípravků obsahujících kobicistat, lze očekávat zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků. Těmto kombinacím je třeba se vyhnout, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů; v takovém případě je třeba pacienty

	sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.
Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID)/antirevmatika (např. salicyláty a indometacin):	Zvýšené riziko vzniku gastrointestinálních vředů a krvácení
Antikoncepce obsahující estrogen:	Zvýšený účinek kortikosteroidů
Prazikvantel:	Možný pokles koncentrace prazikvantelu v krvi
ACE inhibitory:	Zvýšené riziko vzniku krevní dyskrázie
Chlorochin, hydroxychlorochin, meflochin:	Zvýšené riziko vzniku myopatií, kardiomyopatií
Somatotropin:	Snížený účinek somatotropinu při dlouhodobém podávání
Laxativa:	Zvýšená ztráta draslíku
Atropin, další anticholinergika:	Není vyloučen další nárůst nitroočního tlaku
Nedepolarizující myorelaxancia:	Účinky uvolňující svaly mohou trvat déle
Imunosupresivní látky (cyklosporin):	Zvýšená náchylnost k infekcím a zhoršení nebo manifestace latentních infekcí. Cyklosporin navíc zvyšuje riziko cerebrálních záchvatů.
Bupropion:	Současné podávání se systémovými glukokortikoidy může zvýšit riziko záchvatů křečí.
Fluorochinolony:	Zvýšené riziko onemocnění šlach, tendinitidy a ruptury šlachy

Účinek na vyšetřovací metody:

Kožní reakce v alergických testech mohou být potlačeny.

Protirelin: Během podávání protirelinu může být snížena elevace TSH.

Pokud je léčba glukokortikoidy podávána 8 týdnů před nebo 2 týdny po aktivní imunizaci, lze očekávat oslabení nebo absenci účinku imunizace.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dexamethason prochází placentou. Během těhotenství, zejména v prvním trimestru, má být používán pouze po pečlivém posouzení přínosu/rizika. Dexamethason Kalceks má být v průběhu těhotenství používán pouze v život ohrožujících situacích. Při dlouhodobé léčbě glukokortikoidy během těhotenství nelze vyloučit poruchy růstu plodu. Podávání kortikosteroidů březím zvířatům může způsobit abnormality vývoje plodu, včetně rozštěpu patra, zpomalení nitroděložního růstu a účinků na růst a vývoj mozku. Neexistují žádné důkazy, že kortikosteroidy vedou ke zvýšenému výskytu vrozených vad u člověka, 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 podávání kortikosteroidů včetně dexamethasonu v prenatálním období ženám, kterým hrozí předčasný porod v pozdním stadiu těhotenství.

Kojení

Glukokortikoidy se vylučují do lidského mateřského mléka. Dosud nebylo hlášeno žádné poškození kojence. Přesto mají být v období kojení používány pouze tehdy, pokud je to přísně indikováno. Pokud jsou z důvodu onemocnění vyžadovány vyšší dávky, má být kojení přerušeno.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Při krátkodobé léčbě dexamethasonem je riziko nežádoucích účinků nízké. Nicméně pozornost je nutná u gastrointestinální ulcerace (často související se stresem), která v důsledku léčby kortikosteroidy může vykazovat jen málo příznaků, stejně jako u známek snížené glukózové tolerance a odolnosti vůči infekcím.

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

Mohou se objevit následující nežádoucí účinky, které jsou velmi závislé na dávce a trvání léčby, a frekvence jejich výskytu proto není známa (z dostupných údajů nelze určit):

Infekce a infestace

Maskování infekcí, manifestace, proliferace nebo reaktivace infekcí (bakteriální, virové, mykotické a parazitární a oportunní infekce), aktivace infekce hád'átkem střevním (viz bod 4.4).

Poruchy krve a lymfatického systému

Krevní dyskrázie (středně těžká leukocytóza, lymfocytopenie, eosinopenie, polycytemie).

Poruchy imunitního systému

Hypersenzitivní reakce (např. exantém), závažné anafylaktické reakce jako je arytmie, bronchospasmus, hypo- nebo hypertenze, cirkulační kolaps, 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, snížení glukózové 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

Zvýšený nitrooční tlak (glaukom), zákal čočky (katarakta). Zhoršení příznaků spojených s vředem rohovky, zvýšený výskyt virových, mykotických a bakteriálních očních zánětů, zhoršení bakteriálního zánětu rohovky, ptóza, mydriáza, chemóza, iatrogenní sklerální perforace, chorioretinopatie. Ve velmi vzácných případech reverzibilní exoftalmus (viz také bod 4.4).

Srdeční poruchy

Hypertrofická kardiomyopatie u předčasně narozených dětí (viz bod 4.4).

Cévní poruchy

Hypertenze, zvýšené riziko aterosklerózy a trombózy, vaskulitida (také jako abstinenční syndrom po dlouhodobé léčbě), fragilita kapilár.

Gastrointestinální poruchy

Žaludeční diskomfort, aktivace a vznik žaludečního vředu nebo dvanáctníkového vředu, pankreatitida (u predisponovaných pacientů, např. kvůli alkoholismu), gastrointestinální krvácení, riziko perforace při ulcerózní kolitidě.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Strie (striae rubra), ztenčení kůže (atrofie), bodové krvácení pod kůží (petechie), podlitiny (ekchymóza), steroidní akné, periorální dermatitida, telangiektazie, hypertrichóza, změny pigmentace kůže.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Svalová slabost, ochabování svalů (atrofie), myopatie, onemocnění šlach, tendinitida, ruptura šlachy, osteoporóza, aseptická osteonekróza, zpomalení 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: Zejména při očním použití může dojít k lokálnímu podráždění a známám nesnášenlivosti (pocit pálení, dlouhodobá bolest). Pokud nejsou kortikosteroidy do kloubní dutiny injektovány opatrně, nelze v místě vpichu vyloučit rozvoj atrofie kůže a podkožní tkáň.

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejsou známy žádné případy akutní intoxikace dexamethasonem. V případě předávkování lze očekávat zvýšení nežádoucích účinků (viz bod 4.8), zejména na endokrinní systém, metabolismus a rovnováhu elektrolytů. Antidotum není známo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Dexamethason je monofluorinovaný glukokortikoid s výraznými antialergickými, protizánětlivými a membrány stabilizujícími vlastnostmi a s účinky na metabolismus sacharidů, proteinů a tuků.

S biologickým poločasem více než 36 hodin patří dexamethason k velmi dlouhodobě působícím glukokortikoidům. Vzhledem k dlouhému účinku může kontinuální denní podávání dexamethasonu vést ke kumulaci a předávkování.

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

Glukokortikoidy, jako je dexamethason, vykazují svůj biologický účinek aktivací transkripce genů citlivých na kortikosteroidy. 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. Navíc mohou kortikosteroidy zabránit účinku senzibilizovaných T-lymfocytů a makrofágů na cílové buňky.

Léčba onemocnění COVID-19

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

Studie byla provedena ve 176 nemocnicích ve Velké Británii.

Bylo randomizováno 6 425 pacientů, kteří byli léčeni buď dexamethasonem (2 104 pacientů) nebo samotnou standardní péčí (4 321 pacientů). U 89 % pacientů byla laboratorně potvrzena infekce SARS-CoV-2.

Při randomizaci vyžadovalo 16 % pacientů invazivní mechanickou ventilaci nebo extrakorporální membránovou oxygenaci, 60 % pacientů dostávalo pouze kyslík (s neinvazivní ventilací nebo bez ní) a 24 % pacientů nevyžadovalo nic z výše uvedeného.

Průměrný věk pacientů byl 66,1±15,7 let. 36 % pacientů byly ženy. 24 % pacientů mělo v anamnéze diabetes, 27 % pacientů srdeční onemocnění a 21 % pacientů chronické plicní onemocnění.

Primární cílový parametr

Mortalita po 28 dnech byla významně nižší ve skupině pacientů léčených dexamethasonem než ve skupině se standardní péčí, přičemž úmrtí bylo hlášeno u 482 z 2 104 pacientů (22,9 %) a u 1 110 ze 4 321 pacientů (25,7 %) (relativní riziko 0,83; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,75 až 0,93; $p<0,001$).

Ve skupině s dexamethasonem byl výskyt úmrtí nižší než ve skupině se standardní péčí u pacientů vyžadujících invazivní mechanickou ventilaci (29,3 % vs. 41,4 %; relativní riziko 0,64; 95% CI 0,51 až 0,81) a u pacientů s léčbou suplementárním kyslíkem bez invazivní mechanické ventilace (23,3 % vs. 26,2 %; relativní riziko 0,82; 95% CI, 0,72 až 0,94).

U pacientů, kteří při randomizaci nedostávali žádnou respirační podporu, nebyl účinek dexamethasonu zřejmý (17,8 % vs. 14,0 %; relativní riziko 1,19; 95% CI 0,91 až 1,55).

Sekundární cílové parametry

U pacientů ve skupině s dexamethasonem byla kratší doba hospitalizace než u pacientů ve skupině se standardní péčí (medián 12 dnů vs. 13 dnů) a větší pravděpodobnost přežití do 28 dnů (relativní riziko 1,10; 95% CI 1,03 až 1,17).

V souladu s primárním cílovým parametrem byl největší účinek na ukončení hospitalizace do 28 dnů pozorován u pacientů, kteří v randomizaci dostávali invazivní mechanickou ventilaci (relativní riziko 1,48; 95% CI 1,16 až 1,90), následovaný pacienty dostávajícími pouze kyslík (relativní riziko 1,15; 95 % CI 1,06-1,24), přičemž u pacientů bez léčby kyslíkem nebyl pozorován žádný prospěšný efekt (relativní riziko 0,96; 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)

¹ www.recoverytrial.net

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)

* Relativní riziko bylo upraveno podle věku pacientů s ohledem na výsledky mortality a ukončení hospitalizace po 28 dnech. Poměry rizik byly upraveny podle věku pacienta s ohledem na výsledek zavedení invazivní mechanické ventilace nebo úmrtí a jeho dílčích komponent.

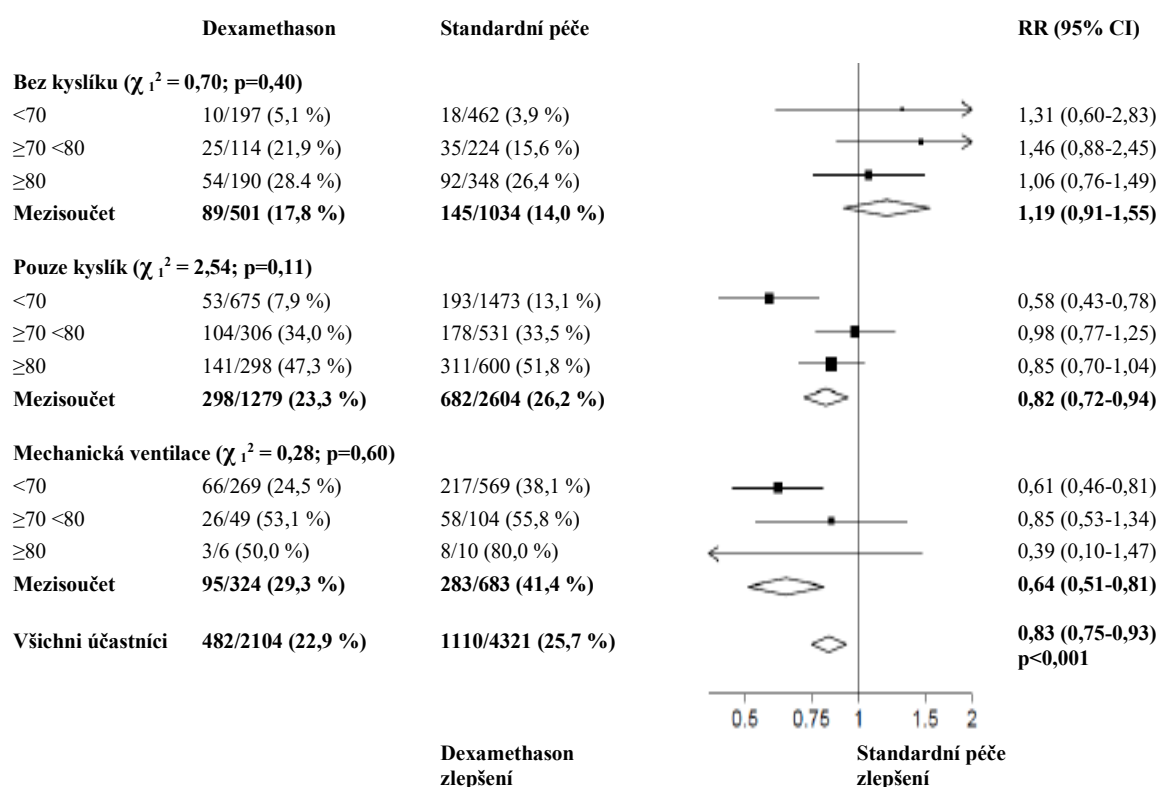
† Pacienti, kteří již byli na invazivní mechanické ventilaci v okamžiku randomizace, byli z této kategorie vyřazeni.

Bezpečnost

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

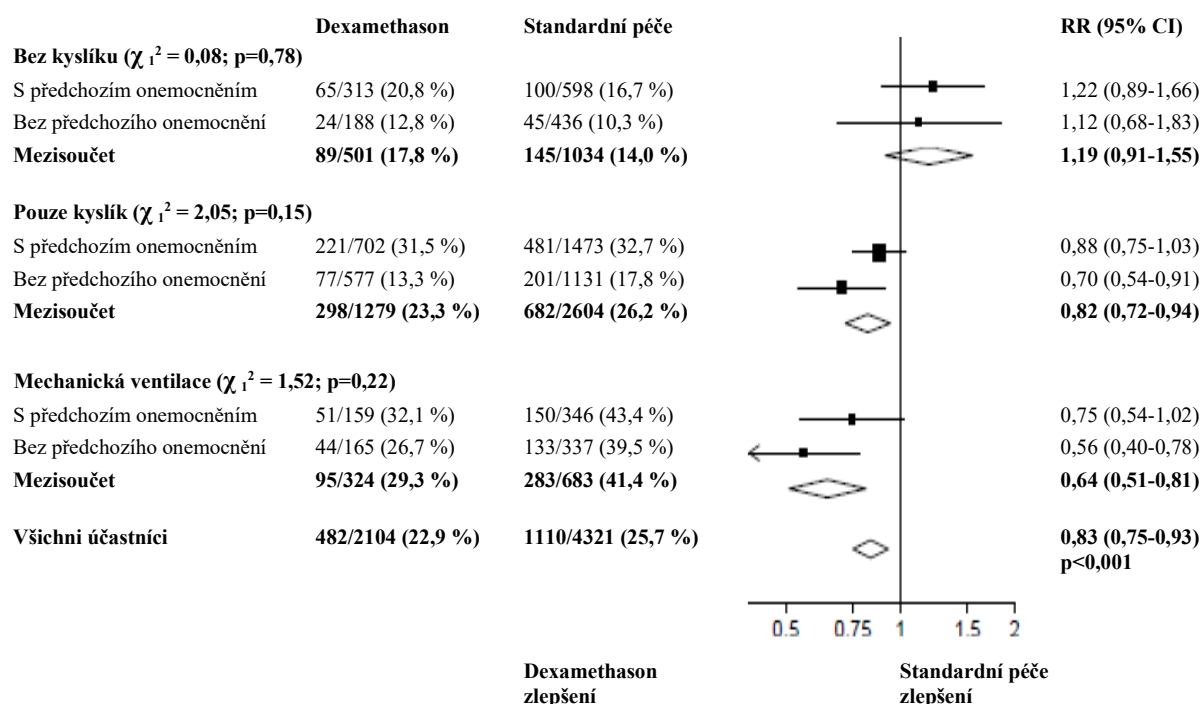
Analýza podskupin

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



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>)

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



5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Dexamethason je v závislosti na dávce vázán hlavně na plazmatické albuminy. Při velmi vysokých koncentracích je hlavní frakce volně dostupná v krvi, tj. není vázána na proteiny. Při hypoalbuminemii se zvyšuje podíl nevázaného (aktivního) kortikosteroidu.

Prostupnost mozkomíšním mokem (cerebrospinal fluid, CSF)

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 lidského mateřského mléka

Pro dexamethason nejsou k dispozici žádné údaje. Malá množství glukokortikoidů se vylučují do lidského mateřského mléka, přičemž expozice kojenců 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-dihydrogen-fosfátu je štěpení esteru velmi rychlé. Maximální hodnoty volného dexamethasonového alkoholu jsou měřeny po 10 minutách.

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

Eliminace

Průměrný eliminační poločas dexamethasonu v séru dospělých lidí je $4,1 \pm 1,3$ hodiny. Dexamethason je z velké části eliminován ledvinami močí jako volný dexamethasonový alkohol. Porucha funkce ledvin

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>)

eliminaci dexamethasonu významně neovlivňuje. Při závažných onemocněních jater, např. hepatidě, jaterní cirhóze, stejně jako během těhotenství a podávání estrogenu je eliminační poločas glukokortikoidů prodloužen.

U člověka je dexamethason-dihydrogen-fosfát vylučován převážně jako dexamethason. V menší míře jsou molekuly hydrogenovány nebo hydroxylovány, což vede ke vzniku hlavních metabolitů 6-hydroxymethasonu a 20-dihydroxydexamethasonu. U člověka je 30-40 % množství vyloučeného močí vázáno na kyselinu glukuronovou nebo kyselinu sírovou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

U myši je LD₅₀ pro dexamethason po jednorázové perorální dávce 16 g/kg tělesné hmotnosti a u potkanů více než 3 g/kg tělesné hmotnosti v průběhu prvních 7 dnů. Po jedné subkutánní dávce je LD₅₀ u myši více než 700 mg/kg tělesné hmotnosti a u potkanů přibližně 120 mg/kg tělesné hmotnosti během prvních 7 dnů. V průběhu 21 dnů se tyto hodnoty snižují, což se interpretuje jako důsledek závažných infekčních onemocnění způsobených hormonálně indukovanou imunosupresí.

Chronická toxicita

O chronické toxicitě u člověka a zvířat nejsou k dispozici žádné údaje. Intoxikace vyvolané kortikoidy nejsou známy. Při dlouhodobé léčbě dávkami vyššími než 1,5 mg/den lze očekávat výrazné nežádoucí účinky (viz bod 4.8).

Mutagenní a karcinogenní potenciál

Výsledky dostupných studií nevykazují žádné klinicky relevantní genotoxické vlastnosti glukokortikoidů.

Reprodukční toxicita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kreatinin

Dihydrát natrium-citrátu (na úpravu pH)

Dihydrát dinatrium-edetátu

Hydroxid sodný (na úpravu 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

Po otevření ampulky: Po otevření má být léčivý přípravek použit okamžitě.

Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 25 °C (chráněno před světlem) a při teplotě 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po otevření ampulky jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční roztok je naplněn do 1ml nebo 2ml ampulek z čirého bezbarvého skla třídy I s vyznačeným bodem zlomu. Ampulky jsou označeny specifickým barevným kroužkem.

Ampulky jsou uloženy do vložek. Vložky jsou baleny do krabiček.

Velikosti balení:

3, 10, 25, 50 nebo 100 ampulek po 1 ml

5, 10, 25, 50 nebo 100 ampulek po 2 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Po otevření má být přípravek použit okamžitě. Nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Před použitím má být léčivý přípravek vizuálně zkontrolován. Může být použit pouze čirý roztok bez viditelných částic.

Dexamethasone Kalceks injekční/infuzní roztok má být přednostně podáván přímo intravenózně nebo vstříknutý do infuzní hadičky. Injekční roztok je nicméně kompatibilní s následujícími infuzními roztoky (250 ml a 500 ml):

- roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%);
- roztok glukózy 50mg/ml (5%);
- Ringerův roztok.

Při kombinaci s infuzními roztoky je třeba vzít v úvahu informace příslušných výrobců o jejich infuzních roztocích, včetně údajů o kompatibilitě, kontraindikacích, nežádoucích účincích a interakci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

56/444/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 10. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 3. 2023