

Sp. zn. sukls50903/2021

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dexamethasone Noridem 4 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml injekčního roztoku obsahuje dexamethasonum 3,32 mg (jako dexamethasoni natrii phosphas), což odpovídá dexamethasoni phosphas 4,00 mg nebo dexamethasoni natrii phosphas 4,37 mg.

2 ml injekčního roztoku obsahují dexamethasonum 6,64 mg (jako dexamethasoni natrii phosphas), což odpovídá dexamethasoni phosphas 8,00 mg nebo dexamethasoni natrii phosphas 8,74 mg.

5 ml injekčního roztoku obsahuje dexamethasonum 16,6 mg (jako dexamethasoni natrii phosphas), což odpovídá dexamethasoni phosphas 20,00 mg nebo dexamethasoni natrii phosphas 21,85 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík: Jedna ampulka s 1 ml injekčního roztoku obsahuje 0,575 mg sodíku. Jedna ampulka se 2 ml injekčního roztoku obsahuje 1,150 mg sodíku. Jedna ampulka s 5 ml injekčního roztoku obsahuje 2,875 mg sodíku.

Propylenglykol: Tento léčivý přípravek obsahuje 20 mg propylenglykolu (E 1520) v jednom ml injekčního roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý a bezbarvý roztok.

pH: 7,00–8,50

Osmolalita: přibližně 300 mosm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kortikosteroid.

Pro použití při léčbě některých endokrinních a neendokrinních poruch reagujících na léčbu kortikosteroidy.

Intravenózní nebo intramuskulární podání

Přípravek Dexamethasone Noridem se doporučuje k systémovému podání intravenózní nebo intramuskulární injekcí, pokud u níže vyjmenovaných stavů není perorální léčba možná nebo není vhodná.

Endokrinní poruchy

Primární nebo sekundární adrenokortikální insuficience

(Hydrokortison nebo kortison jsou první volbou v léčbě primární nebo sekundární adrenokortikální insuficience, ale syntetická analoga mohou být použita s mineralokortikoidy, pokud je to vhodné, v dětství je obzvláště důležitá suplementace mineralokortikoidy.)

Neendokrinní poruchy

Dexamethasone Noridem lze použít k léčbě neendokrinních stavů reagujících na kortikosteroidy, včetně následujících onemocnění:

Alergie a anafylaxe

Angioneurotický edém a anafylaxe.

Gastrointestinální poruchy

Crohнова nemoc a ulcerózní kolitida.

Infekce (s vhodnou antimikrobiální léčbou)

Miliární tuberkulóza a endotoxinový šok.

Neurologické poruchy

Sekundárně zvýšený intrakraniální tlak v souvislosti s nádory mozku a s infantilními spazmy.

Respirační poruchy

Bronchiální astma a aspirační pneumonie.

Poruchy kůže

Toxická epidermální nekrolýza.

Šok

Přídavná léčba tam, kde jsou zapotřebí vysoké farmakologické dávky. Léčba je doplňkem, a nikoli náhradou konkrétních a podpůrných opatření, která může pacient vyžadovat. Ukázalo se, že dexamethason je prospěšný, pokud se používá k včasné léčbě šoku, ale nemusí ovlivnit celkové přežití.

Onemocnění způsobené koronavirem 2019 (COVID-19)

Dexamethasone Noridem 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 kyslíkovou terapii.

Subkutánní podání

Pacientům v průběhu paliativní péče, kteří dostávají kortikosteroidy pro příznaky, jako jsou únava, anorexie, refrakterní nauzea a zvracení nebo adjuvantní analgezie a symptomatická léčba komprese míchy nebo zvýšeného intrakraniálního tlaku, může být přípravek Dexamethasone Noridem podáván subkutánně (viz bod 4.2) jako alternativa k perorálnímu podání, pokud už je takové podání nepřijatelné nebo není vůbec možné.

Lokální podání

Přípravek Dexamethasone Noridem je vhodný pro aplikaci jako intraartikulární injekce nebo injekce do měkkých tkání jako doplňková léčba pro krátkodobé podání při těchto onemocněních:

Poruchy měkkých tkání

Například syndrom karpálního tunelu a tenosynovitida.

Intraartikulární poruchy

Například revmatoidní artritida a osteoartritida se zánětlivou složkou.

Přípravek Dexamethasone Noridem může být při vybraných kožních onemocněních, jako jsou cystické acné vulgaris, lokalizovaný lichen simplex a keloidy, injektován intralezionálně.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Dexamethasone Noridem lze podat bez mísení nebo ředění.

Alternativně se může bez ztráty účinnosti smísit s chloridem sodným nebo glukózou a může být podán intravenózní infuzí.

U novorozenců, zvláště u předčasně narozených dětí, mají být podávány pouze roztoky bez konzervačních látek.

V paliativní péči je možné přípravek Dexamethasone Noridem zředit injekcí chloridu sodného a podat pomocí kontinuální subkutánní infuze (CSCI).

Infuzní směsi mají být použity do 24 hodin a je třeba dodržet obvyklé aseptické postupy pro přípravu injekce.

Všechna dávkovací doporučení jsou uvedena pro jednotky dexamethason-fosfátu.

Obecná kritéria

Dávkování musí být stanoveno individuálně na základě onemocnění a odpovědi pacienta. Aby se minimalizovaly nežádoucí účinky, má se použít nejnižší možná dávka adekvátní ke zvládnutí onemocnění (viz „Nežádoucí účinky“).

Intravenózní a intramuskulární injekce

Rozsahy parenterálních dávek představují obvykle jednu třetinu až polovinu perorální dávky podávané každých 12 hodin.

Obvyklá počáteční dávka je 0,5–20 mg (0,125–5,0 ml) denně. V méně závažných případech obvykle postačují nižší dávky. Avšak v určitých závažných, akutních, život ohrožujících situacích může být podání v dávkách přesahujících obvyklé dávkování oprávněné. Za těchto okolností má být vzata v úvahu pomalejší rychlost absorpce při intramuskulárním podání.

Večerní dávka, která je užitečná pro zmírnění ranní ztuhlosti, a režim rozděleného dávkování souvisejí s větším potlačením osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny. Pokud je zaznamenána příznivá odpověď, dávka má být pomalu, postupně a v pravidelných intervalech snižována až k dosažení nejnižší ještě účinné dávky. Dlouhodobé dávkování by pokud možno nemělo přesáhnout 500 mikrogramů (0,5 mg) dexamethasonu denně. Je třeba pečlivě sledovat dávkování léku.

Aby se zabránilo insuficienci kůry nadledvin a/nebo relapsu základního onemocnění, je nutné ukončovat léčbu postupně (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Pokud je to možné, má se intravenózní cesta podání použít na úvodní dávku a dále pouze u pacienta v šoku (kvůli nepravidelné rychlosti absorpce jakéhokoli léku podávaného jakýmkoli jiným způsobem těmto pacientům). Když reaguje krevní tlak, používejte intramuskulární podání, dokud není možné jej nahradit perorální léčbou. Pro pohodlí pacienta nemají být do jednoho místa intramuskulárně podány více než 2 ml.

V případě nouze je obvyklá dávka přípravku Dexamethasone Noridem pro intravenózní nebo intramuskulární injekci 4–20 mg (1,0–5,0 ml) – v případě šoku podávejte pouze intravenózně. Tato dávka se může opakovat, dokud se neprokáže adekvátní odpověď.

Po počátečním zlepšení by měly stačit jednotlivé dávky 2–4 mg (0,5–1,0 ml), podávané opakovaně podle potřeby. Celková denní dávka obvykle nemusí překročit 80 mg (20,0 ml), a to ani u těžkých stavů.

Pokud je požadován stálý maximální účinek, dávka se musí opakovat v tříhodinových nebo čtyřhodinových intervalech nebo se má udržovat pomalým intravenózním podáním.

Při akutních onemocněních se doporučují intravenózní nebo intramuskulární injekce. Když akutní stádium pomine, má se injekční léčba co nejdříve nahradit perorálním podáváním kortikosteroidů.

Šok (hemoragického, traumatického nebo chirurgického původu):

Obvykle 2–6 mg/kg (0,5–1,5 ml/kg) tělesné hmotnosti jako jednorázová intravenózní injekce. Pokud šok přetrvává, může se dávka opakovat za dvě až šest hodin. Alternativně může následovat okamžitě stejná dávka intravenózní infuzí. Léčba přípravkem Dexamethasone Noridem je doplňkem konvenční léčby, a ne její náhradou.

V podávání těchto vysokých dávek se má pokračovat pouze tak dlouho, dokud není stav pacienta stabilizován, a obvykle ne déle než 48–72 hodin.

Edém mozku:

Edém mozku související s primárním nebo metastazujícím mozkovým nádorem, předoperační příprava pacientů se sekundárně zvýšeným intrakraniálním tlakem v souvislosti s mozkovým nádorem: zpočátku 10 mg (2,5 ml) intravenózně, následně 4 mg (1,0 ml) intramuskulárně každých šest hodin, dokud příznaky mozkového edému neustoupí. Odpověď je obvykle zaznamenána do 12–24 hodin; dávku lze snížit po dvou až čtyřech dnech a postupně léčbu ukončit během pěti až sedmi dní.

Pro zahájení krátkodobé intenzivní léčby akutního život ohrožujícího mozkového edému se doporučují vysoké dávky přípravku Dexamethasone Noridem. V souladu s harmonogramem podávání vysokých dávek se dávka první den léčby během sedmidenního až desetidenního období intenzivní léčby zmenší a následně se v průběhu následujících sedmi až deseti dní sníží na nulu. Pokud je nutná udržovací léčba, co nejdříve přejděte na podávání perorální formy dexamethasonu (viz tabulku níže).

Opatření u rekurentních nebo inoperabilních nádorů mozku:

Udržovací léčba má být stanovena individuálně pro každého pacienta; účinné mohou být 2 mg (0,5 ml) dvakrát nebo třikrát denně.

Má se použít nejmenší dávka nezbytná pro zvládnutí mozkového edému.

Navrhovaný režim vysokých dávek při edému mozku:

Dospělí:

Úvodní dávka 50 mg (12,5 ml) i.v.

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

Potom denní snížení o 4 mg (1 ml)

Děti (35 kg a více):

Úvodní dávka 25 mg (6,25 ml) i.v.

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

Potom denní snížení o 2 mg (0,5 ml)

Děti (méně než 35 kg):

Úvodní dávka 20 mg (5 ml) i.v.

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

Potom denní snížení o 1 mg (0,25 ml)

Duální léčba:

Při akutních samolimitujících alergických poruchách nebo akutním zhoršení chronických alergických onemocnění se doporučuje následující rozvrh kombinující perorální a parenterální léčbu:

- První den: Dexamethasone Noridem 4–8 mg (1–2 ml) intramuskulárně
- Druhý den: Dvě 500mikrogramové tablety dexamethasonu dvakrát denně
- Třetí den: Dvě 500mikrogramové tablety dexamethasonu dvakrát denně
- Čtvrtý den: Jedna 500mikrogramová tableta dexamethasonu dvakrát denně
- Pátý den: Jedna 500mikrogramová tableta dexamethasonu dvakrát denně
- Šestý den: Jedna 500mikrogramová tableta dexamethasonu jednou denně
- Sedmý den: Jedna 500mikrogramová tableta dexamethasonu jednou denně

Osmý den: Den přehodnocení

K léčbě onemocnění Covid-19

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

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (dospívajících ve věku 12 let a starších) je doporučeno podávat 6 mg/dávka intravenózně jednou denně po dobu až 10 dní.

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

Starší pacienti, pacienti s poruchou funkce ledvin, pacienti s poruchou funkce jater

Není nutná úprava dávky.

Subkutánní podání

V paliativní péči je možné přípravek Dexamethasone Noridem zředit injekcí chloridu sodného a podat pomocí kontinuální subkutánní infuze (CSCI). Dávky se obvykle pohybují mezi 4,8 mg až 19,3 mg během 24 hodin, v úvahu se mají vzít místní klinické pokyny a dávka se má titrovat podle odpovědi pacienta.

Intraartikulární nebo intralezionální injekce

Obecně se tyto injekce používají, když jsou postiženy pouze jeden nebo dva klouby nebo oblasti.

Některé obvyklé jednotlivé dávky jsou:

MÍSTO PODÁNÍ INJEKCE	DÁVKA DEXAMETHASONU	
Velký kloub (např. koleno)	2 mg – 4 mg	(0,5 ml – 1 ml)
Malé klouby (např. interfalangeální, temporomandibulární)	0,8 mg – 1 mg	(0,2 ml – 0,25 ml)
Šlachová pouzdra*	0,4 mg – 1 mg	(0,1 ml – 0,25 ml)
Infiltrace měkkých tkání	2 mg – 6 mg	(0,5 ml – 1,5 ml)
Ganglia	1 mg – 2 mg	(0,25 ml – 0,5 ml)

* Injekce se má podat do šlachového pouzdra, nikoli přímo do šlachy.

Frekvence injekcí: jednou za tři až pět dní až jednou za dva až tři týdny, v závislosti na odpovědi.

Pediatrická populace:

Dávkování se má omezit na jednu dávku podanou každé dva dny, aby se snížilo zpomalení růstu a minimalizovalo se potlačení osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny.

Starší pacienti:

Léčba starších pacientů, zejména pokud je dlouhodobá, se má plánovat s přihlédnutím k vážnějším následkům běžných nežádoucích účinků kortikosteroidů ve stáří, zejména osteoporózy, diabetu, hypertenze, hypokalemie, náchylnosti k infekcím a ke ztenčení kůže. Aby se zabránilo život ohrožujícím reakcím, je nutný důkladný klinický dohled (viz bod „Nežádoucí účinky“).

4.3 Kontraindikace

Systémová plísňová infekce; systémová infekce, pokud není použita specifická protiinfekční terapie; hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli jinou složku tohoto přípravku. Podávání živých virových vakcín (viz bod „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Z postmarketingového sledování byl hlášen syndrom nádorového rozpadu (TLS) u pacientů s hematologickými malignitami po použití samotného dexamethasonu nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutiky. Pacienty s velkým rizikem TLS, jako jsou pacienti s vysokou proliferativní rychlostí,

velkou nádorovou zátěží a velkou citlivostí na cytotoxické látky, je třeba pečlivě sledovat a přijmout příslušná opatření.

Pacienti a/nebo pečující osoby mají být upozorněni, že při podávání systémových steroidů se mohou vyskytnout potenciálně závažné psychické nežádoucí účinky (viz bod 4.8). Příznaky se obvykle projeví během několika dnů nebo týdnů od začátku léčby. Rizika mohou být vyšší při vysokých dávkách/systémové expozici (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce), i když úroveň dávky neumožňuje předpovědět nástup, typ, závažnost nebo trvání reakcí. Většina reakcí se obnoví buď po snížení dávky nebo po ukončení léčby, i když může být nutná specifická léčba. Pacienti/pečující osoby mají být upozorněni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví znepokojující psychické příznaky, zejména pokud existuje podezření na depresivní náladu nebo sebevražedné myšlenky. Pacienti/pečující osoby mají být také upozorněni na možné psychiatrické poruchy, které se mohou vyskytnout buď během snižování dávky/ukončování léčby systémovými steroidy, nebo bezprostředně po nich, i když byly tyto reakce hlášeny zřídka.

Zvláštní opatření je třeba při zvažování použití systémových kortikosteroidů u pacientů s existující anamnézou závažných afektivních poruch u nich samotných nebo u jejich příbuzných prvního stupně. Patří sem depresivní nebo maniodepresivní onemocnění a předchozí steroidní psychózy.

Časté intraartikulární injekce během delšího období mohou vést k destrukci kloubů s nekrózou kostí. Intraartikulární injekce kortikosteroidů může způsobit systémové nežádoucí reakce včetně suprese nadledvin.

Nežádoucí účinky lze minimalizovat použitím nejnižší účinné dávky a podáváním po minimální dobu. Časté sledování pacienta je nutné k určení správné titrace dávky podle aktivity onemocnění. Pokud je možné snížení dávky, snížení má být postupné (viz bod „Dávkování a způsob podání“).

Kortikosteroidy mohou zhoršit systémové plísňové infekce, a proto se nemají používat v případě výskytu takových infekcí, pokud nejsou potřebné pro kontrolu lékových reakcí způsobených amfotericinem. Dále byly hlášeny případy, kdy po současném užití amfotericinu a hydrokortisonu došlo ke zvětšení srdce a městnavému srdečnímu selhání.

Průměrné a velké dávky hydrokortisonu nebo kortisonu mohou způsobit zvýšení krevního tlaku, retenci solí a vody a zvýšenou exkreci draslíku, ale tyto účinky se s menší pravděpodobností vyskytují u syntetických derivátů, pokud se nepoužívají ve velkých dávkách. Může být potřebné omezit příjem soli ve stravě a doplnit draslík. Všechny kortikosteroidy zvyšují vylučování vápníku.

Má se vzít v úvahu pomalejší rychlost absorpce intramuskulárním podáním.

U pacientů léčených kortikosteroidy, kteří jsou vystaveni neobvyklému stresu (např. souběžné onemocnění, trauma nebo chirurgické výkony), se má dávka zvýšit před stresovou situací, během ní a po stresové situaci. Sekundární adrenokortikální insuficience vyvolaná lékem může být výsledkem příliš rychlého ukončení léčby kortikosteroidy a může se minimalizovat postupným snižováním dávky v průběhu týdnů a měsíců, v závislosti na dávce a trvání léčby, ale může přetrvávat až jeden rok po ukončení léčby. V každé stresové situaci během tohoto období proto má být znovu zavedena léčba kortikosteroidy. Pokud pacient již dostává kortikosteroidy, současná dávka se musí dočasně zvýšit. Sůl a/nebo mineralokortikoidy se mají podávat současně, protože může být narušena sekrece mineralokortikoidů.

Ukončení dlouhodobé léčby kortikosteroidy může způsobit abstinenci příznaky včetně horečky, myalgie, artralgie a malátnosti. K tomu může dojít u pacientů i bez známek adrenokortikální insuficience.

U pacientů, kteří dostávali více než fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (přibližně 1 mg dexamethasonu) po dobu delší než tři týdny, nemá být ukončení léčby náhlé. To, jak by mělo být provedeno snížení dávky, závisí ve velké míře na tom, zda je pravděpodobné, že dojde k relapsu onemocnění v důsledku snížení dávky systémově podávaných kortikosteroidů.

Během ukončování léčby může být nutné klinické zhodnocení aktivity onemocnění. Pokud je nepravděpodobné, že dojde k relapsu choroby po vysazení systémových kortikosteroidů, ale není jisté,

zda dojde k supresi osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA), dávka systémových kortikosteroidů se může rychle snížit na fyziologické dávky. Jakmile se dosáhne denní dávky 1 mg dexametasonu, snižování dávky má být pomalejší, aby se osa HPA mohla zotavit.

Náhlé přerušení léčby systémově podávanými kortikosteroidy po léčebném cyklu trvajícím tři týdny je vhodné za předpokladu, že je nepravděpodobné, že dojde k relapsu onemocnění.

Je nepravděpodobné, že náhlé odnětí dávek až 6 mg dexamethasonu denně po dobu tří týdnů povede u většiny pacientů ke klinicky významné supresi osy HPA. U následujících skupin pacientů je třeba zvážit postupné ukončování léčby systémovými kortikosteroidy i po cyklech trvajících tři týdny nebo méně:

- pacienti, kteří opakovaně dostávali systémové kortikosteroidy, zejména pokud je užívali déle než tři týdny,
- pokud byla předepsána léčba kratší než jeden rok od ukončení dlouhodobé léčby (měsíce nebo roky),
- pacienti, jejichž adrenokortikální insuficience je způsobena jinými příčinami, např. léčbou exogenními kortikosteroidy
- pacienti užívatelé dávků systémových kortikosteroidů vyšší než 6 mg dexamethasonu denně,
- pacienti opakovaně užívatelé dávků večer.

Pacienti mají mít u sebe karty „léčba steroidy“, které poskytují jasný návod na preventivní opatření, jež je třeba přijmout k minimalizaci rizika, a které poskytují detailní informace o předepisujícím lékaři, léku, dávkování a délce trvání léčby.

Protože se u pacientů léčených parenterálními kortikosteroidy vzácně vyskytly anafylaktoidní reakce, je třeba před podáním těchto přípravků učinit příslušná preventivní opatření, zvláště pokud měl pacient v minulosti alergii na jakýkoli lék.

Podávání živých virových vakcín je kontraindikováno u jedinců dostávajících imunosupresivní dávky kortikosteroidů. Pokud se inaktivované virové nebo bakteriální vakcíny podávají jednotlivcům, kteří dostávají imunosupresivní dávky kortikosteroidů, je možné, že nebude dosaženo očekávané odpovědi na sérové protilátky. Mohou se však uplatnit imunizační postupy u pacientů, kteří dostávají kortikosteroidy jako substituční léčbu, např. pacienti s Addisonovu chorobou.

Zprávy z literatury naznačují zjevnou souvislost mezi použitím kortikosteroidů a prasknutím volné stěny levé komory srdeční po infarktu myokardu; proto má být léčba kortikosteroidy u těchto pacientů zvažována s velkou opatrností.

Použití přípravku Dexamethasone Noridem při aktivní tuberkulóze se má omezit na ty případy fulminující nebo diseminované tuberkulózy, při kterých se kortikosteroid používá k léčbě tohoto onemocnění ve spojení s vhodným antituberkulózním režimem. Pokud jsou kortikosteroidy indikovány u pacientů s latentní tuberkulózou nebo tuberkulinovou reaktivitou, je třeba je pečlivě sledovat, protože může dojít k reaktivaci tuberkulózy. Během dlouhodobé léčby kortikosteroidy mají tito pacienti dostávat profylaktickou antimikrobiální léčbu.

Kortikosteroidy mohou maskovat některé příznaky infekce a během jejich používání se mohou objevit nové infekce. Potlačení zánětlivé reakce a imunitních funkcí zvyšuje náchylnost k infekcím a jejich závažnost. Klinický obraz může být často atypický a závažné infekce, jako je septikemie a tuberkulóza, mohou být maskovány a před rozpoznáním přerůst do pokročilého stádia.

Může dojít ke snížené odolnosti a neschopnosti lokalizovat infekci.

Výsledky studií ukazují, že použití kortikosteroidů při cerebrální malárii je spojeno s dlouhotrvajícím kómatem a se zvýšeným výskytem zánětu plic a gastrointestinálního krvácení.

Zvláštní pozornost se má věnovat planým neštovicím, protože toto obvykle méně časté onemocnění může být u imunosuprimovaných pacientů fatální. Pacienty (nebo rodiče dětí), kteří nemají v anamnéze onemocnění planými neštovicemi, je třeba upozornit, aby se vyhýbali kontaktu s osobami trpícími planými neštovicemi nebo infekcí herpes zoster. Pokud jsou jim vystaveni, mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. U exponovaných neimunních pacientů užívajících systémové kortikosteroidy nebo u těch, kteří je užívali během předchozích tří měsíců, je nutná pasivní imunizace

imunoglobulinem proti viru varicella/zoster (VZIG); toto má být podáno do deseti dní po kontaktu s planými neštovicemi.

Pokud se potvrdí diagnóza planých neštovic, onemocnění vyžaduje odbornou péči a neodkladnou léčbu. Léčba kortikosteroidy nemá být přerušena a může být zapotřebí dávku zvýšit.

Spalničky mohou mít u pacientů s oslabenou imunitou vážnější, nebo dokonce fatální průběh. U těchto dětí nebo dospělých je třeba zvláště dbát na to, aby se zabránilo expozici spalničkám. Pokud je pacient exponován, může být indikována profylaxe intramuskulárně poolovaným imunoglobulinem (IG). Exponovaným pacientům se má doporučit, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

Kortikosteroidy mohou aktivovat latentní amebiózu nebo strongyloidiózu nebo zhoršovat aktivní onemocnění. Proto se doporučuje vyloučit latentní nebo aktivní amebiózu a strongyloidiózu před zahájením léčby kortikosteroidy u každého pacienta s rizikem nebo s příznaky některého z těchto stavů.

Dlouhodobé používání kortikosteroidů může způsobit zadní subkapsulární kataraktu, glaukom s možným poškozením zrakového nervu a může zvýšit vznik sekundárních očních infekcí způsobených plísněmi nebo viry.

Kortikosteroidy mohou zvyšovat nebo snižovat pohyblivost a počet spermií.

Očekává se, že současná léčba inhibitory CYP3A, včetně přípravků obsahujících kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je třeba se vyhnout kombinaci těchto léčiv, pokud přínos nepřeváží nad zvýšeným rizikem systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě mají být pacienti sledováni kvůli možným nežádoucím účinkům systémově podávaných kortikosteroidů.

U pacientů s onemocněním COVID-19, kteří jsou již léčeni systémovými (perorálními) kortikosteroidy z jiných důvodů (např. pacienti s CHOPN (chronickou obstrukční plicní nemocí)), kteří však nevyžadují podpurnou kyslíkovou terapii, nemají být systémové kortikosteroidy vysazeny.

Speciální opatření:

Zvláštní opatření a častější sledování pacientů je třeba při podávání systémových kortikosteroidů u pacientů s následujícími stavy: renální insuficience, hypertenze, diabetes nebo diabetes v rodinné anamnéze, městnavé srdeční selhání, osteoporóza, předchozí steroidní myopatie, glaukom (nebo glaukom v rodinné anamnéze), myasthenia gravis, nespecifická ulcerózní kolitida, divertikulitida, čerstvé anastomózy střeva, aktivní nebo latentní peptický vřed, stávající nebo předchozí anamnézy závažných afektivních poruch (zejména předchozí steroidní psychóza), selhání jater a epilepsie. Znamky peritoneálního podráždění po gastrointestinální perforaci u pacientů užívajících velké dávky kortikosteroidů mohou být minimální nebo mohou chybět. Tuková embolie se uvádí jako možná komplikace hyperkortisolismu.

Kortikosteroidy mají zvýšený účinek u pacientů s hypotyreózou a u pacientů s cirhózou.

Kortikosteroidy se mají používat opatrně u pacientů s oční formou onemocnění herpes simplex z důvodu možné perforace rohovky.

Lokální injekce steroidů má probíhat v aseptickém prostředí, aby se snížilo konkrétní riziko bakteriální infekce, a je třeba se vyhnout injekci steroidu do infikovaného místa.

Pro vyloučení septického procesu je třeba provést příslušné vyšetření kloubních tekutin.

Výrazné zvýšení bolesti doprovázené lokálním otokem, další omezení pohybu kloubů, horečka a malátnost naznačují septickou artritidu. Pokud se tato komplikace vyskytne a diagnóza sepse se potvrdí, má se zahájit vhodná antimikrobiální léčba.

Pacienti mají pochopit význam toho, aby navzdory symptomatickému zlepšení nadměrně nezatěžovali nemocné klouby.

Kortikosteroidy se nemají injikovat do nestabilních kloubů.

Bylo hlášeno, že časté intraartikulární injekce způsobují rozvoj charcotských artropatií.

Pediatrická populace

Předčasně narození novorozenci:

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

Děti:

Kortikosteroidy způsobují zpomalení růstu v raném dětství, dětství a dospívání, což může být nevratné. Léčba má být omezena na minimální dávkování po co nejkratší dobu. Aby se minimalizovalo potlačení osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny a zpomalení růstu, léčba má být, pokud je to možné, omezena na jednu dávku obden.

Je třeba pečlivě sledovat růst a vývoj kojenců a dětí dlouhodobě léčených kortikosteroidy.

Dexamethason se používal k léčbě a prevenci chronických onemocnění plic u předčasně narozených dětí (off-label použití). Klinické studie neprokázaly žádný dlouhodobý přínos ve zkrácení doby do výdechu, incidenci chronických plicních chorob nebo mortality. Poslední studie naznačují souvislost mezi používáním dexamethasonu u předčasně narozených dětí a rozvojem dětské mozkové obrny. Z hlediska těchto možných obav o bezpečnost se má posouzení přínosů a rizik provádět u každého pacienta jednotlivě.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 241,5 mg sodíku při maximální jednorázové dávce, což odpovídá 12,075 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Obsah propylenglykolu

Tento léčivý přípravek obsahuje 20 mg propylenglykolu (E1520) v jednom ml.

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater je třeba lékařské sledování, protože byly hlášeny různé nežádoucí události připisované propylenglykolu, jako je renální dysfunkce (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin a dysfunkce jater.

Současné podávání s jakýmkoli substrátem pro alkoholdehydrogenázu, jako je ethanol, může vyvolat nežádoucí účinky u dětí mladších 5 let.

Současné podávání s jakýmkoli substrátem pro alkoholdehydrogenázu, jako je ethanol, může vyvolat závažné nežádoucí účinky u novorozenců.

Také viz bod 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kyselina acetylsalicylová se má v kombinaci s kortikosteroidy při hypoprotrombinemii používat opatrně.

Kortikosteroidy zvyšují renální clearance salicylátů, a proto se má dávka salicylátů snižovat spolu s ukončením léčby kortikosteroidy.

Protože fenytoin, barbituráty, efedrin, rifabutin, karbamazepin, rifampicin a aminoglutetimid mohou zvyšovat metabolickou clearance kortikosteroidů, což vede ke snížení koncentrace kortikosteroidů v krvi a ke snížení fyziologické aktivity, bude pravděpodobně nutné upravit dávkování. Tyto interakce interferují s výsledkem dexamethasonového supresního testu, který je třeba při podávání kortikosteroidů interpretovat s opatrností.

Byly hlášeny falešně negativní výsledky dexamethasonového supresního testu u pacientů léčených indometacinem.

Účinnost kumarinových antikoagulancií se může při současné léčbě kortikosteroidy měnit. U pacientů, kteří současně užívají kortikosteroidy a kumarinová antikoagulancia, je třeba často kontrolovat protrombinový čas, aby se zabránilo spontánnímu krvácení.

Požadované účinky hypoglykemických látek (včetně inzulínu) jsou kortikosteroidy antagonizovány.

Pokud se kortikosteroidy podávají souběžně s diuretiky snižujícími hladinu draslíku, je třeba pacienty pečlivě sledovat kvůli riziku vzniku hypokalemie.

Kortikosteroidy mohou ovlivňovat výsledky NBT (nitrotetrazoliová modř) testu na bakteriální infekce a mohou vyvolat falešně negativní výsledek.

Inhibitory antiretrovirové proteázy (ritonavir, darunavir, indinavir, lopinavir, sachinavir a efavirenz) jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A. Léky, které indukují aktivitu CYP3A, jako je dexamethason, mohou zvyšovat clearance léků metabolizovaných CYP3A, což vede ke snížení plazmatických koncentrací.

Některé inhibitory antiretrovirové proteázy (ritonavir, indinavir) mohou být také samotnými inhibitory CYP3A, což může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace dexamethasonu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Schopnost kortikosteroidů procházet placentou se liší podle druhu kortikosteroidu, dexamethason však přestupuje placentou snadno.

Podávání kortikosteroidů březím zvířatům může způsobit abnormality vývoje plodu včetně rozštěpu patra, zpomalení intrauterinního růstu a nežádoucích účinků na růst a vývoj mozku. Nejsou důkazy o tom, že kortikosteroidy vedou u člověka ke zvýšenému výskytu vrozených abnormalit, jako je rozštěp patra/rtů. Viz také bod 5.3 Preklinické údaje o bezpečnosti.

Pokud se však kortikosteroidy podávají déle nebo opakovaně během těhotenství, mohou zvýšit riziko zpomalení nitroděložního růstu. Hypoadrenalismus se teoreticky může vyskytnout u novorozenců po prenatální expozici kortikosteroidům, ale obvykle ustoupí spontánně po narození a je zřídka klinicky důležitý. Tak jako všechny léky, i kortikosteroidy se mají předepisovat pouze tehdy, pokud přínos léčby pro matku a dítě převáží rizika.

Pokud jsou však kortikosteroidy nezbytné, s pacientkami s normálním těhotenstvím lze zacházet, jako by nebyly těhotné.

Kojení

Kortikosteroidy mohou přecházet do mateřského mléka, přestože o dexamethasonu nejsou k dispozici žádné údaje. Kojenci matek, které dlouhodobě užívají vysoké dávky systémových kortikosteroidů, mohou mít určitý stupeň adrenální suprese.

Zatím se neprokázalo, že by propylenglykol způsoboval reprodukční nebo vývojovou toxicitu u zvířat nebo lidí, ale existují důkazy o tom, že se může dostat k plodu, a byl nalezen v mateřském mléce.

V této souvislosti je podávání léčiv s obsahem propylenglykolu těhotným nebo kojícím pacientkám nutno posoudit individuálně.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné hlášené.

4.8 Nežádoucí účinky

Výskyt předvídatelných nežádoucích účinků, včetně potlačení osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny, koreluje s relativní účinností léku, dávkováním, načasováním podávání a délkou léčby (viz bod Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Poruchy rovnováhy tekutin a elektrolytů:

Retence sodíku, retence tekutin, městnavé srdeční selhání u vnímavých pacientů, ztráta draslíku, hypokalemická alkalóza, hypertenze, zvýšené vylučování vápníku (viz bod Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Poruchy muskuloskeletálního systému:

Svalová slabost, steroidní myopatie, ztráta svalové hmoty, osteoporóza (zejména u žen po menopauze), kompresivní zlomeniny obratlů, aseptická nekróza hlav femuru a humeru, patologické zlomeniny dlouhých kostí, prasknutí šlachy a postinjekční vzplanutí původního onemocnění (po intraartikulárním použití).

Gastrointestinální poruchy:

Peptický vřed s možnou perforací a krvácením, perforace tenkého a tlustého střeva, zejména u pacientů se zánětlivým onemocněním střev, pankreatitida, distenze břicha, ulcerózní ezofagitida, dyspepsie, kandidóza jícnu.

Dermatologické poruchy:

Poruchy hojení ran, tenká křehká pokožka, petechie a ekchymózy, erytém, strie, teleangiektazie, akné, zvýšené pocení, snížená odpověď na kožní testy, pálení nebo brnění zejména v perineální oblasti (po intravenózní injekci), jiné kožní reakce jako alergická dermatitida, kopřivka, angioneurotický edém a hypopigmentace nebo hyperpigmentace.

Neurologické poruchy:

Křeče, zvýšený intrakraniální tlak s otokem papily (pseudotumor cerebri) obvykle po léčbě, vertigo, bolest hlavy, dětská mozková obrna u předčasně narozených dětí.

Psychiatrické poruchy:

Široká škála psychiatrických reakcí včetně afektivních poruch (například podrážděná, euforická, depresivní a labilní nálada a sebevražedné myšlenky), psychotické reakce (včetně mánie, bludů, halucinací a zhoršení příznaků schizofrenie), poruchy chování, podrážděnost, úzkost, poruchy spánku. Byly hlášeny poruchy a kognitivní dysfunkce včetně zmatenosti a amnézie. Reakce jsou časté a mohou se vyskytnout u dospělých i u dětí. U dospělých se frekvence závažných reakcí odhaduje na 5–6 %. Byly zaznamenány psychické poruchy při ukončení léčby kortikosteroidy, frekvence není známa.

Endokrinní poruchy:

Nepřavidelná menstruace, amenorea, vývoj cushingoidního stavu, potlačení růstu u dětí a dospívajících, sekundární adrenokortikální a hypofyzární nedostatečnost (zejména v obdobích stresu jako při úrazu, chirurgickém výkonu nebo nemoci), snížená glukózová tolerance, projev latentního diabetu mellitu, zvýšené požadavky na inzulin nebo perorální antidiabetika, hirsutismus.

Protizánětlivé a imunosupresivní účinky:

Zvýšená vnímavost k infekcím a závažnost infekcí s potlačením klinických příznaků a známek; oportunní infekce, recidiva latentní tuberkulózy (viz bod Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Oční poruchy:

Zadní subkapsulární katarakta, zvýšený nitrooční tlak, edém papily, ztenčení rohovky nebo skléry, exacerbace očního virového onemocnění, exoftalmus, vzácné případy slepoty spojené s intralezionální léčbou v oblasti obličeje a hlavy, retinopatie u nedonošených dětí, chorioretinopatie.

Metabolické poruchy:

Negativní bilance dusíku v důsledku katabolismu bílkovin, negativní bilance vápníku.

Kardiovaskulární poruchy:

Ruptura myokardu po prodělaném infarktu myokardu (viz bod Zvláštní upozornění a opatření pro použití), hypertrofická kardiomyopatie u kojenců s nízkou porodní hmotností.

Jiné:

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe, leukocytóza, tromboembolie, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, nauzea, malátnost, škytavka a sterilní absces.

Pacienti s mnohočetným myelomem léčení lenalidomidem nebo talidomidem v kombinaci s dexamethasonem mají zvýšené riziko tromboembolických příhod včetně hluboké žilní trombózy a plicní embolie.

Příznaky a projevy syndromu z odnětí

Příliš rychlé snížení dávky kortikosteroidů po dlouhodobé léčbě může vést k akutní adrenální insuficienci, hypotenzi a k úmrtí (viz bod Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

V některých případech mohou abstinenci příznaky simulovat klinický relaps onemocnění, pro které byl pacient léčen.

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

Česká republika

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

4.9 Předávkování

Zprávy o akutní toxicitě a/nebo úmrtích po předávkování glukokortikoidy jsou vzácné. Není k dispozici žádné antidotum. Léčba pravděpodobně není indikována při reakcích způsobených chronickou otravou, pokud pacient není neobvykle vnímavý k rozvoji nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě se má podle potřeby zahájit symptomatická léčba.

Anafylaktické a hypersenzitivní reakce je možné léčit adrenalinem, umělým přetlakovým dýcháním a aminofylinem. Pacient má být udržován v teple a v tichu.

Biologický poločas dexamethasonu v plazmě je asi 190 minut.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Dexamethason působí jako jiné základní glukokortikoidy a patří k nejaktivnějším ve své skupině.

Glukokortikoidy jsou adrenokortikální steroidy, přirozeně se vyskytující i syntetické, které se snadno vstřebávají z gastrointestinálního traktu. Mají široké a různé metabolické účinky, a navíc modifikují imunitní reakce těla na různé podněty. Přirozeně se vyskytující glukokortikoidy (hydrokortison a kortison), které mají také schopnost zadržovat sůl, se používají především pro jejich silné protizánětlivé účinky při poruchách mnoha orgánových systémů.

Dexamethason má převládající glukokortikoidní aktivitu s malou tendencí podporovat retenci sodíku a vody v ledvinách. Proto není vhodný pro kompletní substituční léčbu a v tomto případě musí být doplněn solí nebo deoxykortikosteronem.

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). 89 % pacientů mělo laboratorně potvrzenou infekci 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 s 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 dní vs. 13 dní) a větší pravděpodobnost přežití do 28 dní (relativní riziko 1,10; 95% CI 1,03 až 1,17).

V souladu s primárním cílovým parametrem byl nejvýznamnější účinek na ukončení hospitalizace do 28 dní pozorován u pacientů, kteří v randomizaci dostávali invazivní mechanickou ventilaci (relativní riziko 1,48; 95% CI, 1,16; 1,90), následovaní 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; 95% CI 0,85 – 1,08).

Cílový parametr	Dexamethason (n = 2 104)	Standardní péče (n = 4 321)	Relativní riziko (95% CI)*
	<i>počet pacientů/celkový počet pacientů (%)</i>		
Primární cílový parametr			
Mortalita po 28 dnech	482/2 104 (22,9)	1 110/4 321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Sekundární cílový parametr			
Ukončení hospitalizace do 28 dní	1 413/2 104 (67,2)	2 745/4 321 (63,5)	1,1 (1,03–1,17)
Invazivní mechanická ventilace nebo úmrtí†	456/1 780 (25,6)	994/3 638 (27,3)	0,92 (0,84–1,01)
Invazivní mechanická ventilace	102/1 780 (5,7)	285/3 638 (7,8)	0,77 (0,62–0,95)
Úmrtí	3 87/1 780 (21,7)	827/3 638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

¹ www.recoverytrial.net

* Relativní riziko bylo upraveno podle věku pacientů s ohledem na výsledky mortality a ukončení hospitalizace pod 28 dnů, a také pokud jde o výsledek zavedení invazivní mechanické ventilace nebo úmrtí a jeho dílčích komponent.

† Z této kategorie byli vyloučeni pacienti, kteří již byli na invazivní mechanické ventilaci v okamžiku randomizace.

Bezpečnost

V souvislosti s hodnocenou léčbou se vyskytly čtyři závažné nežádoucí příhody (SAE): dvakrát byla hlášena hyperglykemie, jednou psychóza vyvolaná steroidy a jednou krvácení do horní části gastrointestinálního traktu. Všechny příhody se upravily.

Analýzy podskupin

Účinky přiřazené k 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 %)	145/1 034 (14 %)		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 %)	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	298/1 279 (23,3 %)	682/2 604 (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 %)	8/10 (80 %)	0,39 (0,10–1,47)		
Mezisoučet	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)	0,64 (0,51–0,81)		
Všichni účastníci	482/2 104 (22,9 %)	1110/4 321 (25,7 %)	0,83 (0,75–0,93)		
				p < 0,001	
		Dexamethasone zlepšení	Standardní péče zlepšení		

Účinky přiřazené DEXAMETHASONU v závislosti na 28denní mortalitě podle respirační podpory při randomizaci a anamnézy jakéhokoli chronického onemocnění.³

	Dexamethason n	Standardní péče		RR (95% CI)	
Bez kyslíku ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,78$)					
S předchozím onemocněním	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)		1,22 (0,89–1,66)	
Bez předchozího onemocnění	24/188 (12,8 %)	45/436 (10,3 %)		1,12 (0,68–1,83)	
Mezisosčet	89/501 (17,8 %)	145/1 034 (14 %)		1,19 (0,91–1,55)	
Pouze kyslík ($\chi^2 = 2,05$; $p = 0,15$)					
S předchozím onemocněním	221/702 (31,5 %)	481/1 473 (32,7 %)		0,88 (0,75–1,03)	
Bez předchozího onemocnění	77/577 (13,3 %)	201/1 131 (17,8 %)		0,70 (0,54–0,91)	
Mezisosčet	298/1 279 (23,3 %)	682/2 604 (26,2 %)		0,82 (0,72–0,94)	
Mechanická ventilace ($\chi^2 = 1,52$; $p = 0,22$)					
S předchozím onemocněním	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)		0,75 (0,54–1,02)	
Bez předchozího onemocnění	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)		0,56 (0,40–0,78)	
Mezisosčet	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)	0,64 (0,51–0,81)		
Všichni účastníci	482/2 104 (22,9 %)	1 110/4 321 (25,7 %)	0,83 (0,75–0,93)		
			Dexamethasone zlepšení	Standardní péče zlepšení	
			p < 0,001		

^{2, 3} (zdroj: Horby P, et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologický poločas dexamethasonu v plazmě je asi 190 minut.

Vazba dexamethasonu na plazmatické bílkoviny je menší než u většiny ostatních kortikosteroidů a odhaduje se asi na 77 %.

Až 65 % dávky se vyloučí močí za 24 hodin, rychlost vylučování se zvýší po současném podání fenytoinu.

Zdá se, že účinnější halogenované kortikosteroidy, jako je dexamethason, procházejí placentární bariérou s minimální inaktivací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na zvířatech byl pozorován rozštěp patra u potkanů, myši, křečků, králíků, psů a primátů; nebyl pozorován 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 na mozek. Intrauterinní růst se navíc může zpozdit. Všechny tyto účinky byly pozorovány při podávání vysokých dávek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol (E1520)

Dinatrium-edetát

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Dexamethason je fyzikálně nekompatibilní s daunorubicinem, doxorubicinem, vankomycinem, difenhydraminem (s lorazepamem a metoklopramidem) a metaraminol-tartarátom a nemá se míchat s roztoky obsahujícími tato léčiva. Je také nekompatibilní s doxapramem a glykopyrolátem v injekční stříkačce a s ciprofloxacinem, idarubicinem a midazolamem v injekcích v místě Y (směs 1 :1).

6.3 Doba použitelnosti

Prodejní balení: 24 měsíců.

Před použitím: Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C, chráněno před světlem, po zředění rozpouštědly uvedenými v části 6.6. Naředěný roztok se má použít do 24 hodin a nepotřebovaná část po použití se má zlikvidovat.

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

Veškerá nepoužitá část produktu má být zlikvidována ihned po použití.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

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

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z čirého skla třídy I obsahující 1 ml injekčního roztoku.

Ampulka z čirého skla třídy I obsahující 2 ml injekčního roztoku.

Ampulka z čirého skla třídy I obsahující 5 ml injekčního roztoku.

Velikosti balení po 1, 5, 10, 20, 50 a 100 ampulkách s 1 ml injekčního roztoku.

Velikosti balení po 1, 5, 10, 20, 50 a 100 ampulkách s 2 ml injekčního roztoku.

Velikosti balení po 1, 5, 10, 20, 50 a 100 ampulkách s 5 ml injekčního roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud je přípravek Dexamethasone Noridem podáván intravenózní infuzí, jako rozpouštědla se doporučují roztoky 5% glukózy ve vodě a 0,9% chlorid sodný. Přesná koncentrace dexamethasonu v jedné infuzi by měla být stanovena podle požadované dávky, příjmu tekutin u pacienta a požadované rychlosti odkapávání.

Tento přípravek neobsahuje konzervační látky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

56/613/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 5. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 5. 2021