

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Dexamethasone phosphate Krka 4 mg/ml injekčný/infúzny roztok  
Dexamethasone phosphate Krka 8 mg/2 ml injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 1 ml ampulka obsahuje 4 mg dexametazón-fosfátu (vo forme dexametazón-fosfátu disodného).  
Každá 2 ml ampulka obsahuje 8 mg dexametazón-fosfátu (vo forme dexametazón-fosfátu disodného).

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá 1 ml ampulka obsahuje približne 3 mg sodíka.  
Každá 2 ml ampulka obsahuje približne 6 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok (injekcia/infúzia)

Injekčný/infúzny roztok je číry, bezfarebný až svetložltý roztok, prakticky bez častíc.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### **Systémové podávanie:**

- Opuch mozgu spojený s mozgovým nádorom, neurochirurgickým zásahom, mozgovým abscesom, bakteriálnou meningitídou (napr. tuberkulóza, týfus, brucelóza)
- Polytraumatický šok/profylaxia post-traumatického šokového syndrómu pľúc
- Závažný, akútny astmatický záchvat
- Začiatková parenterálna liečba extenzívnych, závažných, akútnych ochorení kože ako erythrodermia, pemphigus vulgaris, akútny ekzém
- Začiatková liečba autoimunitných ochorení ako je systémový lupus erythematosus (najmä viscerálne formy)
- Aktívna reumatoidná artritída so závažným, progredujúcim priebehom, napr. rýchlo progredujúce deštruktívne formy a/alebo extraartikulárne manifestácie
- Paliatívna liečba malígnych tumorov
- Profylaxia a liečba pooperačného vracania alebo vracania vyvolaného cytostatikami ako súčasť antiemetikkej liečby
- Dexamethasone phosphate Krka je indikovaný na liečbu koronavírusového ochorenia 2019 (COVID-19) u dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších, s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg) pacientov, ktorí potrebujú suplementárnu oxygenoterapiu.

### **Lokálne podávanie:**

- Intraartikulárna injekcia: pretrvávajúci zápal jedného alebo niekoľkých kĺbov po všeobecnej liečbe chronických zápalových ochorení kĺbov, aktivovaná osteoartritída, akútne formy periarthropathia humeroscapularis
- Infiltračná terapia (ak je presne uvedená): nebakteriálna tendovaginitída a burzitída, periartropatia, inzerčná tendinopatia
- Oftalmológia: subkonjunktíválne podávanie pri neinfekčnej keratokonjunktivitíde, skleritíde (okrem nekrotizujúcej skleritídy), uveitídy prednej a strednej.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podania**

#### Dávkovanie

Dávkovanie je závislé od povahy a závažnosti ochorenia a individuálnej odpovede pacientov na liečbu. Vo všeobecnosti sa podávajú relatívne vysoké začiatkové dávky a majú byť výrazne vyššie pri akútnych závažných formách ako pri chronických ochoreniach.

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

#### Systémové podávanie:

- Opuch mozgu:  
Dospelí: v závislosti od príčiny a závažnosti začiatková dávka 8 - 10 mg (do 80 mg) i.v., následne 16 - 24 mg (do 48 mg)/deň i.v., rozdelená na 3 - 4 (6) jednotlivé dávky, počas 4 - 8 dní. Môže byť potrebné dlhodobejšie podávanie nižších dávok Dexamethasone phosphate Krka počas ožarovania a pri konzervatívnej liečbe neoperovateľných mozgových nádorov.
- Opuch mozgu spôsobený bakteriálnou meningitídou: 0,15 mg/kg telesnej hmotnosti každých 6 hodín počas 4 dní, deti 0,4 mg/kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín počas 2 dní; začiatková dávka pred prvou dávkou antibiotík. Závažné prípady, toxické stavy (napr. tuberkulóza, týfus; iba so súbežnou antiinfekčnou liečbou): 4 - 20 mg/ deň i.v., v jednotlivých prípadoch (napr. týfus) na začiatku liečby až do 200 mg.  
Majú sa zväziť oficiálne pokyny z oblasti liečby kortikoidmi o vhodnej liečbe infekčných ochorení.
- Posttraumatický šok/profylaxia posttraumatického šokového syndrómu pľúc: začiatková dávka 40 - 100 mg (deti 40 mg) i.v., opakovaná dávka po 12 hodinách alebo 16 - 40 mg každých 6 hodín počas 2 - 3 dní.
- Závažný akútny astmatický záchvat: dospelí: 8 - 20 mg i.v. čo najskôr. Deti: 0,15 - 0,3 mg/kg telesnej hmotnosti i.v. Dávky sa majú opakovať podľa potreby, podľa individuálnej odpovede a klinickej potreby.
- Akútne kožné ochorenia: V závislosti od povahy a rozsahu choroby denné dávky 8 - 40 mg i.v., v závažných prípadoch až do 100 mg. Nasleduje liečba klesajúcimi dávkami.
- Aktívna fáza reumatického systémového ochorenia: systémový lupus erythematosus 6 - 16 mg/deň.
- Aktívna reumatoidná artritída s ťažkým, progredujúcim priebehom: pri rýchlych deštrukčných formách 12 - 16 mg/deň, pri mimokĺbových prejavoch 6 - 12 mg/deň.
- Paliatívna liečba malígnych tumorov: začiatková dávka 8 - 16 mg/deň, pri dlhodobej liečbe 4 - 12 mg/deň.

- Profylaxia a liečba cytostatikami vyvolaného vracania pri antiemetickej liečbe: 8 - 20 mg i.v. pred začatím chemoterapie, potom podľa potreby 4 - 8 mg jeden až dvakrát denne počas 2 - 3 dní (stredne emetogénna chemoterapia) alebo do 3 až 4 dní (vysoko emetogénna chemoterapia).
- Profylaxia a liečba pooperačného vracania: jednorazová dávka 4 - 8 mg i.v. pred začiatkom operácie; u detí starších ako 2 roky: 0,15 mg/kg telesnej hmotnosti (maximálne do 8 mg).
- Liečba COVID-19: dospelým pacientom 6 mg i.v. jedenkrát denne do 10 dní.  
*Pediatrická populácia:* Pediatrickým pacientom (dospievajúci vo veku 12 rokov a starším) sa odporúča podať 6 mg/dávka i.v. jedenkrát denne do 10 dní.  
Trvanie liečby sa má zohľadniť podľa klinickej odpovede a individuálnych požiadaviek pacienta.  
*Starší, pacienti s poruchou funkcie obličiek, poruchou funkcie pečene:* Úprava dávky nie je potrebná.

#### Lokálne podávanie:

Pri lokálnej infiltračnej a injekčnej liečbe sa zvyčajne podáva 4 - 8 mg; 2 mg disodnej soli dexametazón-fosfátu sú dostatočné, ak sa injikujú do malých kĺbov alebo sa aplikujú subkonjunktívnou injekciou.

#### Spôsob podávania

Dexamethasone phosphate Krka sa má podávať pomalou (viac ako 2 až 3 minúty) intravenóznou injekciou alebo infúziou, ale môže sa podať aj intramuskulárne, ak sa vyskytnú problémy s venóznym prístupom a je dostatočný krvný obeh. Dexamethasone phosphate Krka sa môže podávať aj infiltráciou a intraartikulárnou alebo subkonjunktívnou injekciou. Dĺžka liečby závisí od indikácie.

Pri hypotyreóze alebo cirhóze pečene môžu byť postačujúce nízke dávky alebo môže byť potrebné zníženie dávky.

Pri podávaní intraartikulárnou injekciou sa má zvážiť postup otvoreného kĺbu a má sa vykonávať za prísnych aseptických podmienok. Na účinnú úľavu od príznakov zvyčajne postačuje jedna intraartikulárna injekcia. Ak je potrebná opakovaná injekcia, nemá sa podať skôr ako po 3 - 4 týždňoch. Na jeden kĺb sa nesmie použiť viac ako 3 - 4 injekcie. Vyžaduje sa lekárska kontrola kĺbu, najmä po opakovaných injekciách.

Infiltrácia: Oblasť s najväčšou bolesťou alebo pripevnením šliach je infiltrovaná Dexamethasone fosfatom Krka. Pozor, nevstrekujte do šľachy! Je potrebné vyhnúť sa častým injekciám a musia sa dodržiavať prísne aseptické opatrenia.

V prípade, že sú pri jednorazovej liečbe potrebné vysoké dávky, má sa zvážiť použitie liekov s dexametazónom s vyššou silou/objemom.

#### Vhodnosť na použitie

Má sa používať iba číry roztok. Obsah ampulky je určený na jednorazové vytiahnutie. Akýkoľvek zostávajúci injekčný roztok sa má zlikvidovať.

Informácie o kompatibilitate pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

Systémová plesňová infekcia; systémová infekcia, pokiaľ nie je použitá špecifická antiinfekčná liečba.

Intraartikulárna injekcia je kontraindikovaná:

- ak je prítomná infekcia v liečenom kĺbe alebo v jeho bezprostrednej blízkosti
- pri bakteriálnej artritíde
- pri nestabilite liečeného kĺbu
- pri sklone ku krvácaniu (spontánnemu alebo vyvolanému antikoagulanciami)
- pri periartikulárnej kalcifikácii
- pri vaskulárnej nekróze kostí
- pri ruptúre šľachy
- pri Charcotovom kĺbe.

Infiltrácia je bez príčinnej dodatočnej liečby kontraindikovaná, ak je infekcia prítomná v oblasti podania, ako je subkonjunktiválne podávanie pri vírusových, bakteriálnych a mykotických očných stavoch alebo poškodeniach rohovky a vredoch.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

*Pri použití Dexamethasone phosphatu Krka sa pozorovali ojedinelé prípady závažných anafylaktických reakcií s obehovým kolapsom, zástavou srdca, arytmiou, bronchospazmom a/alebo hypotenziou.*

Kvôli imunosupresii môže liečba Dexamethasone fosfatom Krka viesť k zvýšenému riziku bakteriálnych, vírusových, parazitických, oportúnnych a plesňových infekcií. Môže maskovať príznaky existujúcej alebo vyvíjajúcej sa infekcie, čím sa diagnostika sťažuje. Latentné infekcie, ako je tuberkulóza alebo hepatitída B, sa môžu reaktivovať.

Počas liečby Dexamethasone fosfatom Krka môže byť v prípadoch zvláštnych fyzických stresových situácií (trauma, chirurgický zákrok, pôrod atď.) potrebné dočasné zvýšenie dávky.

Pre nasledujúce indikácie má byť použitá liečba Dexamethasone fosfatom Krka len v prípade závažných indikácií a ak je to nutné, má byť podaná aj cieleňá antiinfekčná liečba:

- akútne vírusové infekcie (hepatitída B, herpes zoster, herpes simplex, varicela, herpetická keratitída),
- HBsAG-pozitívna chronicko-aktívna hepatitída,
- približne 8 týždňov pred a 2 týždne po očkovaní živými vakcínami (pozri časti 4.3 a 4.5),
- systémové mykózy a parazitózy (napr. nematódy),
- u pacientov s podozrením alebo potvrdenou strongyloidázou (infekcia mrlami) môžu glukokortikoidy viesť k aktivácii a masovej proliferácii týchto parazitov,
- poliomyelitída,
- lymfadenitída po BCG-očkovaní,
- akútne a chronické bakteriálne infekcie,
- pri tuberkulóze v anamnéze môže byť použitý len s antituberkulostatikami.

Pri nasledujúcich indikáciách má byť použitá liečba Dexamethasone fosfatom Krka len v prípade závažných indikácií a ak je to nutné, má byť podaná aj ďalšia špecifická liečba:

- gastrointestinálne vredy
- osteoporóza
- ťažká srdcová nedostatočnosť
- ťažko kontrolovateľný vysoký krvný tlak

- ťažko kontrolovateľný diabetes mellitus
- psychické problémy (aj v anamnéze) vrátane suicidality: odporúča sa neurologické alebo psychiatrické monitorovanie
- glaukóm so zatvoreným uhlom a glaukóm s otvoreným uhlom: odporúča sa oftalmologické monitorovanie a doplnková liečba
- vredy rohovky a poranenia rohovky: odporúča sa oftalmologické monitorovanie a doplnková liečba.

#### Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporučený k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Z dôvodu rizika perforácie čreva sa Dexamethasone phosphate Krka môže používať iba v prípade naliehavej indikácie a pod vhodným dohľadom pri:

- závažnej ulceróznej kolitíde s rizikom perforácie, s možnosťou bez peritoneálneho podráždenia
- divertikulitíde
- enteroanastomóze (okamžite po operácii).

Príznaky peritoneálnej iritácie po gastrointestinálnej perforácii nemusia byť prítomné u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky glukokortikoidov.

Počas podávania Dexamethasone phosphate Krka môžu mať pacienti s diabetom zvýšenú potrebu inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Počas liečby Dexamethasone phosphatom Krka je potrebné pravidelne kontrolovať krvný tlak obzvlášť pri podávaní vysokých dávok a u pacientov s ťažko regulovateľným vysokým krvným tlakom.

Pacienti so závažnou srdcovou nedostatočnosťou musia byť pozorne sledovaní vzhľadom na riziko zhoršenia stavu.

U pacientov liečených vysokými dávkami dexametazónu sa môže vyskytnúť bradykardia.

Môžu sa vyskytnúť závažné anafylaktické reakcie.

Pri súbežnom užívaní glukokortikoidov a fluórchinolónov sa zvyšuje riziko porúch šliach, tenditídy a ruptúry šliach.

Na začiatku liečby Dexamethasone phosphatom Krka môže dôjsť k zhoršeniu pre-existujúcej myasthenia gravis.

Vakcinácia inaktivovanými vakcínami je vo všeobecnosti možná. Avšak je potrebné vziať do úvahy, že vyššie dávky kortikoidov môžu mať vplyv na imunitnú reakciu a na úspešnosť inokulácie.

Pri vysokých dávkach sa má zaistiť dostatočný príjem draslíka a obmedzenie sodíka a majú sa monitorovať hladiny draslíka v sére.

Náhle prerušenie liečby po približne 10 dňoch môže mať za následok exacerbáciu alebo relaps základného ochorenia a akútnej adrenokortikálnej nedostatočnosti/ abstinenčný syndróm z prerušenia liečby kortizónom; preto sa má dávka pomaly znižovať, ak sa má liečba prerušiť.

Niektoré vírusové ochorenia (ovčie kiahne, osýpky) môžu byť u pacientov liečených glukokortikoidmi veľmi závažné. Pacientom s oslabenou imunitou, ktorí v minulosti nemali ovčie kiahne alebo osýpky hrozí mimoriadne riziko. Ak sú títo ľudia počas liečby Dexamethasone fosphatom Krka v kontakte s osobami infikovanými ovčiami kiahňami alebo osýpkami, musí sa v prípade potreby začať preventívna liečba.

Pacientom s COVID-19, ktorí sú už liečení systémovými (perorálnymi) kortikosteroidmi z iných dôvodov (napr. pacienti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc), ale nepotrebujú suplementárnu oxygenoterapiu sa systémové kortikosteroidy nemajú vysadiť.

V rámci skúseností po uvedení lieku na trh bol u pacientov s hematologickými malignitami po použití dexametazónu samotného alebo v kombinácii s inými chemoterapeutickými liekmi hlásený syndróm z rozpadu nádoru (z angl. tumor lysis syndrome, TLS). Pacienti s vysokým rizikom TLS, napríklad pacienti s vysokou rýchlosťou proliferácie, vysokou nádorovou záťažou a vysokou citlivosťou na cytotoxické lieky majú byť pozorne sledovaní a majú sa zaviesť príslušné opatrenia.

Intravenózne podávanie má byť pomalou (viac ako 2 - 3 minúty) injekciou, pretože pri príliš rýchlom podaní sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky, ako napríklad nepríjemné pichanie alebo parestézia.

Dexamethasone phosphate Krka je určený na krátkodobé použitie. Pri nesprávnom použití počas dlhšieho obdobia sa majú zväziť ďalšie upozornenia a opatrenia, ako sú opísané pri dlhodobom podávaní liekov obsahujúcich glukokortikoidy.

Po lokálnom podaní sa majú vziať do úvahy možné systémové vedľajšie účinky a interakcie.

Intraartikulárne podávanie glukokortikoidov zvyšuje riziko infekcií kĺbov. Dlhodobé podávanie a opakované injekcie glukokortikoidov do nosných kĺbov môžu zhoršiť zmeny kĺbov súvisiace s opotrebovaním. Je to pravdepodobne, kvôli nadmernému zaťaženiu postihnutých kĺbov po zmiernení bolesti alebo iných príznakov.

#### *Feochromocytómová kríza*

Po podaní systémových kortikosteroidov bola hlásená feochromocytómová kríza, ktorá môže byť fatálna. Pacientom s podozrením na feochromocytóm alebo so zisteným feochromocytómom sa majú kortikosteroidy podávať až po dostatočnom vyhodnotení pomeru rizika a prínosu.

#### *Hypertrofická kardiomyopatia*

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

#### *Lokálne oftalmologické použitie:*

Cushingov syndróm a/alebo supresia nadobličiek sa môže vyskytnúť po systémovej absorpcii oftalmologického dexametazónu počas intenzívnej alebo dlhodobej liečby u pacientov s predispozíciou, vrátane detí a pacientov liečených inhibítormi CYP3A4 (vrátane ritonaviru a kobicistátu). V týchto prípadoch sa má liečba postupne ukončiť.

Pri subkonjunktiválnom podaní steroidov sa odporúča opatrnosť, pretože to môže byť spojené s potenciálnym rizikom stenčenia alebo rozpustenia skléry.

#### Deti a dospievajúci

#### *Predčasne narodení novorodenci*

Dostupné dôkazy poukazujú na dlhodobé nežiaduce účinky na neurologický vývin po skorej liečbe (< 96 hodín po narodení) u predčasne narodených novorodencov s chronickým ochorením pľúc pri začiatkovej dávke 0,25 mg/kg dvakrát denne.

Vo fáze rastu detí sa musí starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby Dexamethasone phosphatom Krka.

#### Starší pacienti

Pretože u starších pacientov je zvýšené riziko osteoporózy, je potrebné starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby Dexamethasone phosphatom Krka.

Užívanie Dexamethasone phosphatu Krka môže viesť k pozitívnym výsledkom dopingových testov.

#### **Dôležité informácie o niektorých pomocných látkach**

Dexamethasone phosphate Krka 4 mg/ml injekčný/infúzny roztok

Tento liek obsahuje 3 mg sodíka v ampulke, čo zodpovedá 0,15 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelých.

Dexamethasone phosphate Krka 8 mg/2 ml injekčný/infúzny roztok

Tento liek obsahuje 6 mg sodíka v ampulke, čo zodpovedá 0,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelých.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Estrogény (napr. perorálne kontraceptíva): Počas glukokortikoidov môže byť predĺžený. Preto môže byť účinok kortikoidov zvýšený.

Lieky, ktoré indukujú CYP3A4, ako rifampicín, fenytoín, karbamazepín, barbituráty a primidón: Účinok kortikoidov môže byť znížený.

Inhibítory CYP3A4 (vrátane ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru a kobicistátu) môžu znížiť klírens dexametazónu, čo môže viesť k zvýšeniu účinku a potlačeniu funkcie nadobličiek/Cushingovmu syndrómu. Tejto kombinácii sa treba vyhnúť, s výnimkou prípadov, kedy prínos liečby prevažuje zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov. V takom prípade sa majú u pacientov sledovať systémové účinky kortikosteroidov.

Efedrín: metabolizmus glukokortikoidov môže byť zrýchlený, a tým znížená ich účinnosť.

Inhibítory ACE: zvýšené riziko zmien v počte krvných buniek.

Srdcové glykozidy: účinok glykozidov sa môže zvýšiť nedostatkom draslíka.

Saluretiká/laxatíva: môže sa zvýšiť vylučovanie draslíka.

Antidiabetiká: hypoglykemický účinok sa môže znížiť.

Deriváty kumarínu: antikoagulačný účinok sa môže znížiť alebo zvýšiť. Pri súbežnom podávaní môže byť potrebná úprava dávkovania antikoagulancia.

Nesteroidové protizápalové lieky (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs – NSAID), salicyláty a indometacín: je

zvýšené riziko gastrointestinálnych vredov a krvácania.

Nedepolarizujúce svalové relaxanciá: účinok relaxácie svalov môže trvať dlhšie.

Atropín, iné anticholinergiká: pri súbežnom použití je možné ďalšie zvýšenie vnútroočného tlaku.

Prazikvantel: kortikosteroidy môžu spôsobiť pokles koncentrácie prazikvantelu v krvi.

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

Protirelín: počas podávania protirelínu môže byť zaznamenané spomalenie nárastu TSH.

Imunosupresíva: zvýšená citlivosť na infekcie a možné zhoršenie alebo manifestácia latentných infekcií. Okrem toho v prípade cyklosporínu: hladiny cyklosporínu v krvi sú zvýšené: Existuje zvýšené riziko záchvatov.

Fluórchinolóny môžu zvyšovať riziko porúch šliach.

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

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Dexametazón prechádza cez placentu. Dexametazón sa má podávať počas gravidity, obzvlášť v prvom trimestri, len ak predpokladaný prínos pre matku prevýši možné riziko pre plod.

Pri dlhodobej liečbe glukokortikoidmi počas tehotenstva, nie je možné vylúčiť poruchy rastu plodu.

Podanie kortikosteroidov gravidným zvieratám môže spôsobiť abnormality vývinu plodu vrátane rázštepú podnebia, spomalenia vnútramaticového rastu a môže mať vplyv na rast a vývin mozgu. Neexistuje žiadny dôkaz, že kortikosteroidy spôsobujú zvýšenú incidenciu kongenitálnych abnormalít, ako je rázštep podnebia/pery u ľudí (pozri tiež časť 5.3).

Ak sa glukokortikoidy podávajú ku koncu tehotenstva, existuje riziko atrofie kôry nadobličiek, čo môže vyžadovať substitučnú liečbu u novorodencov, ktorá sa musí pomaly znižovať.

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

##### Dojčenie

Dexametazón prechádza do ľudského materského mlieka. Neboli známe žiadne prípady poškodenia dieťaťa. Napriek tomu sa má liek používať počas dojčenia pod prísnymi indikáciami. Ak si ochorenie vyžaduje vyššie dávky, dojčenie sa musí prerušiť.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neexistujú žiadne náznaky, že Dexamethasone phosphate Krka ovplyvňuje schopnosť aktívne sa zúčastňovať cestnej premávky alebo obsluhovať stroje; to isté platí pre prácu bez zabezpečenia.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**



Riziko nežiaducich účinkov je počas krátkodobej liečby dexametazónom nízke, s výnimkou liečby vysokými parenterálnymi dávkami, pri ktorej sa môžu vyskytnúť zmeny v elektrolytoch, výskyt opuchov, prípadné zvýšenie krvného tlaku, zástava srdca, poruchy srdcového rytmu alebo kŕče, a počas krátkodobej liečby je možné pozorovať aj klinické prejavy infekcií. Pozornosť sa má venovať možným žalúdočným a črevným vredom (často vyvolaných stresom), pretože liečba kortikoidmi môže znížiť ich príznaky a znížiť glukózovú toleranciu.

Môžu sa vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky; sú vysoko závislé od dávky a trvania liečby, takže ich frekvenciu nie je možné špecifikovať:

*Infekcie a nákazy:*

Maskovanie infekcií, manifestácia a exacerbácia vírusových infekcií, plesňových infekcií, bakteriálnych, parazitických a oportúnnych infekcií, aktivácia strongyloidázy (pozri časť 4.4).

*Poruchy krvi a lymfatického systému:*

Mierna leukocytóza, lymfocytopénia, eozinopénia, polycytémia.

*Poruchy imunitného systému:*

Reakcie z precitlivenosti (napr. exantém vyvolaný liekmi), závažné anafylaktické reakcie, ako sú arytmie, bronchospazmus, hypo- alebo hypertenzia, obehový kolaps, zástava srdca, oslabenie imunitného systému.

*Poruchy endokrinného systému:*

Cushingov syndróm (typické príznaky: mesiačikovitá tvár, centrálna obezita a pletora), supresia nadobličiek (pozri časť 4.4).

*Poruchy metabolizmu a výživy:*

Retencia sodíka s edémom, zvýšené vylučovanie draslíka (riziko arytmií), zvýšenie telesnej hmotnosti, znížená glukózová tolerancia, diabetes mellitus, hypercholesterolémia a hypertriglyceridémia, zvýšená chuť do jedla.

*Psychické poruchy:*

Depresia, podráždenosť, eufória, zvýšená nálada, psychózy, mánia, halucinácie, emocionálna labilita, úzkosť, poruchy spánku, suicidalita.

*Poruchy nervového systému:*

Pseudotumor cerebri, manifestácia latentnej epilepsie, zvýšenie citlivosti na záchvaty pri manifestnej epilepsii.

*Poruchy oka:*

Katarakta, najmä so zadnou subkapsulárnou opacitou, glaukómom, zhoršením príznakov spojených s vredom rohovky, zvýšeným výskytom vírusových, plesňových a bakteriálnych infekcií oka, zhoršením bakteriálnych infekcií rohovky, ptózou, mydriázou, chemózou, iatrogénnou perforáciou skléry, chioretinopatiou. Zriedkavé prípady reverzibilného exoftalmu a po subkonjunktiválnom podaní tiež keratitída herpes simplex, perforácia rohovky v prípade existujúcej keratitídy, rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4).

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti:*

Hypertrofická kardiomyopatia u predčasne narodených detí (pozri časť 4.4).

*Cievne poruchy:*

Hypertenzia, zvýšené riziko aterosklerózy a trombózy, vaskulitída (tiež ako abstinenčný syndróm po dlhodobej liečbe), zvýšená krehkosť kapilár.

*Poruchy gastrointestinálneho traktu:*

Gastrointestinálne vredy, gastrointestinálne krvácanie, pankreatitída, žalúdočné ťažkosti, čkanie.

*Poruchy kože a podkožného tkaniva:*

Striae rubra, atrofia, telangiektázia, petechie, ekchymóza, hypertrichóza, steroidmi indukované akné, rosacea podobná (periorálna) dermatitída, zmeny pigmentácie kože.

*Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:*

Myopatia, svalová atrofia a slabosť, osteoporóza (závislá od dávky, možná aj pri krátkodobom podávaní), aseptická nekróza kostí, poruchy šľachy, tendinitída, pretrhnutie šľachy, epidurálna lipomatóza, inhibícia rastu u detí.

*Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:*

Poruchy sekrécie pohlavných hormónov (následne: nepravidelná menštruácia až po amenoreu, hirsutizmus, impotencia).

*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:*

Oneskorené hojenie rán.

*Lokálne podávanie:*

Lokálne podráždenie a neznášanlivosť sú možné (pocit tepla, dlhodobá bolesť) najmä pri oftalmickom použití. Atrofia kože a atrofia subkutánneho tkaniva v mieste podania injekcie sa nedajú vylúčiť, ak sa kortikoidy neaplikujú opatrne do kĺbovej dutiny.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

Akútna intoxikácia dexametazónom nie je známa. V prípade chronického predávkovania sa dá očakávať zvýšenie nežiaducich účinkov (pozri časť 4.8), najmä účinkov na endokrinný systém, metabolizmus a elektrolyty.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Dexametazón je mono-fluórovaný glukokortikoid s výraznými antialergickými, protizápalovými a membránu stabilizačnými vlastnosťami a účinkami na metabolizmus sacharidov, bielkovín a tukov.

Dexametazón má približne 7,5-krát väčší glukokortikoidný účinok ako prednizolón a prednizón a v porovnaní s hydrokortizónom je 30-krát účinnejší, bez mineralokortikoidných účinkov.

Glukokortikoidy, ako dexametazón, prejavujú svoje biologické účinky aktiváciou transkripcie génov citlivých na kortikosteroidy. Protizápalové, imunosupresívne a antiproliferatívne účinky sú spôsobené zníženou tvorbou, uvoľňovaním a aktivitou zápalových mediátorov, inhibíciou špecifických funkcií a migráciou zápalových buniek. Kortikosteroidmi sa okrem toho dá zabrániť účinku senzibilizovaných T-lymfocytov a makrofágov na cieľové bunky.

Ak sa vyžaduje dlhodobá liečba kortikoidmi, musí sa zväžiť možnosť vyvolania prechodnej adrenálnej insuficiencie. Potlačenie osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky tiež závisí od jednotlivých faktorov.

Štúdia RECOVERY (Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY)<sup>1</sup> je skúšajúcim-iniciovaná, individuálne randomizovaná, kontrolovaná, otvorená štúdia adaptívnej platformy na vyhodnotenie účinkov potenciálnej liečby pacientov hospitalizovaných s COVID-19.

Do štúdie sa zapojilo 176 nemocničných zariadení vo Veľkej Británii.

6425 pacientov bolo randomizovaných na liečbu buď dexametazónom (2104 pacientov) alebo štandardným postupom (4321 pacientov). U 89 % pacientov bola laboratórne potvrdená infekcia SARS-CoV-2.

Pri randomizácii 16 % pacientov dostávalo liečbu invazívnou mechanickou ventiláciou alebo mimotelovou membránovou oxygenáciou, 60 % dostávalo iba kyslík (s neinvazívnou ventiláciou alebo bez nej) a 24 % nedostávalo žiadnu liečbu.

Priemerný vek pacientov bol 66,1 +/- 15,7 rokov. 36 % pacientov boli ženy. 24 % pacientov malo v anamnéze diabetes, 27 % srdcové choroby a 21 % chronické pľúcne choroby.

### **Primárny koncový ukazovateľ**

Mortalita po 28 dňoch bola signifikantne nižšia v skupine s dexametazónom ako v skupine so štandardným postupom, pričom úmrtia boli hlásené u 482 z 2104 pacientov (22,9 %) a u 1110 z 4321 pacientov (25,7 %) v uvedenom poradí (pomer výskytu 0,83; 95 % interval spoľahlivosti [IS] 0,75 až 0,93;  $p < 0,001$ ).

V skupine s dexametazónom bol výskyt úmrtí nižší ako v skupine so štandardným postupom u pacientov liečených invazívnou mechanickou ventiláciou (29,3 % oproti 41,4 %; pomer výskytu 0,64; 95 % IS 0,51 až 0,81) a u pacientov so suplementárnou oxygenoterapiou bez invazívnej mechanickej ventilácie (23,3 % oproti 26,2 %; pomer výskytu 0,82; 95 % IS 0,72 až 0,94).

Nezistil sa jasný účinok dexametazónu u pacientov, ktorí pri randomizácii nedostávali žiadnu respiračnú podporu (17,8 % oproti 14,0 %; pomer výskytu 1,19; 95 % IS 0,91 až 1,55).

### **Sekundárne koncové ukazovatele**

Pacienti v skupine s dexametazónom mali kratšiu hospitalizáciu ako pacienti v skupine so štandardným postupom (medián 12 dní oproti 13 dní) a väčšiu pravdepodobnosť prežitia do 28 dní (pomer výskytu 1,10; 95 % IS 1,03 až 1,17).

V súlade s primárnym koncovým ukazovateľom bol najväčší účinok pri prepustení do 28 dní pozorovaný u pacientov, ktorí pri randomizácii dostávali invazívnu mechanickú ventiláciu (pomer výskytu 1,48; 95 % IS 1,16 až 1,90), potom v skupine dostávajúcej iba kyslík (pomer výskytu 1,15; 95 % IS 1,06 až 1,24), bez priaznivého účinku u pacientov, ktorí kyslík nedostávali (pomer výskytu 0,96; 95 % IS 0,85 až 1,08).

<sup>1</sup>[www.recoverytrial.net](http://www.recoverytrial.net)

Výsledky	Dexametazón (n = 2104)	Štandardný postup (n = 4321)	Pomer výskytu alebo pomer rizika (95 % IS)*
<b>Primárny koncový ukazovateľ</b>			
Mortalita po 28 dňoch	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75 - 0,93)
<b>Sekundárne koncové ukazovatele</b>			
Prepustenie z nemocnice do 28 dní	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03 - 1,17)
Invazívna mechanická ventilácia alebo úmrtie†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84 - 1,01)
Invazívna mechanická ventilácia	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62 - 0,95)
Úmrtie	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84 - 1,03)

\* pomer výskytu bol upravený pre vek, s ohľadom na výsledky mortality po 28 dňoch a prepustenia z nemocnice. Pomer rizika bol upravený pre vek s ohľadom na liečbu invazívnou mechanickou ventiláciou alebo úmrtie a pre jednotlivé subkategórie.

† z tejto kategórie sú vylúčení pacienti, ktorí boli randomizovaní na liečbu invazívnou mechanickou ventiláciou.

### Bezpečnosť

So skúmanou liečbou súviseli štyri závažné nežiaduce udalosti (ZNU): dve ZNU hyperglykémie, jedna ZNU psychóza vyvolaná steroidmi a jedna ZNU krvácania z hornej časti gastrointestinálneho traktu. Všetky udalosti boli vyriešené.

### Analýza podskupín

*Účinky alokácie DEXAMETAZÓNU na mortalitu po 28 dňoch, podľa veku a respiračnej podpory pri randomizácii<sup>2</sup>*

	Dexametazón	Štandardný postup		RR (95 % IS)
<b>Bez kyslíku (<math>\chi^2 = 0,70</math>; <math>p = 0,40</math>)</b>				
< 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)
<b>Medzisúččet</b>	<b>89/501 (17,8 %)</b>	<b>145/1034 (14,0 %)</b>		<b>1,19 (0,91 - 1,55)</b>
<b>Len kyslík (<math>\chi^2 = 2,54</math>; <math>p = 0,11</math>)</b>				
< 70	53/675 (7,9 %)	193/1473 (13,1 %)	0,58 (0,43 - 0,78)	
≥ 70 < 80	104/306 (34,0 %)	178/531 (33,5 %)	0,98 (0,77 - 1,25)	
≥ 80	141/298 (47,3 %)	311/600 (51,8 %)	0,85 (0,70 - 1,04)	
<b>Medzisúččet</b>	<b>298/1279 (23,3 %)</b>	<b>682/2604 (26,2 %)</b>	<b>0,82 (0,72 - 0,94)</b>	
<b>Mechanická ventilácia (<math>\chi^2 = 0,28</math>; <math>p = 0,60</math>)</b>				
< 70	66/269 (24,5 %)	217/569 (38,1 %)	0,61 (0,46 - 0,81)	
≥ 70 < 80	26/49 (53,1 %)	58/104 (55,8 %)	0,85 (0,53 - 1,34)	
≥ 80	3/6 (50,0 %)	8/10 (80,0 %)	0,39 (0,10 - 1,47)	
<b>Medzisúččet</b>	<b>95/324 (29,3 %)</b>	<b>283/683 (41,4 %)</b>	<b>0,64 (0,51 - 0,81)</b>	
<b>Všetci pacienti</b>	<b>482/2104 (22,9 %)</b>	<b>1110/4321 (25,7 %)</b>	<b>0,83 (0,75 - 0,93)</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
			Dexametazón zlepšenie	Štandardný postup zlepšenie

<sup>2</sup> (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 alokácie DEXAMETAZÓNU na mortalitu po 28 dňoch, podľa respiračnej podpory pri randomizácii a anamnézy chronických ochorení<sup>2</sup>**

	Dexametazón	Štandardný postup		RR (95 % IS)
<b>Bez kyslíku (<math>\chi^2 = 0,08</math>; <math>p = 0,78</math>)</b>				
Predchádzajúce ochorenie	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)		1,22 (0,89 - 1,66)
Bez predchádzajúceho ochorenia	24/188 (12,8 %)	45/436 (10,3 %)		1,12 (0,68 - 1,83)
<b>Medzisúččet</b>	<b>89/501 (17,8 %)</b>	<b>145/1034 (14,0 %)</b>		<b>1,19 (0,91 - 1,55)</b>
<b>Len kyslík (<math>\chi^2 = 2,05</math>; <math>p = 0,15</math>)</b>				
Predchádzajúce ochorenie	221/702 (31,5 %)	481/1473 (32,7 %)		0,88 (0,75 - 1,03)
Bez predchádzajúceho ochorenia	77/577 (13,3 %)	201/1131 (17,8 %)		0,70 (0,54 - 0,91)
<b>Medzisúččet</b>	<b>298/1279 (23,3%)</b>	<b>682/2604 (26,2 %)</b>		<b>0,82 (0,72 - 0,94)</b>
<b>Mechanická ventilácia (<math>\chi^2 = 1,52</math>; <math>p = 0,22</math>)</b>				
Predchádzajúce ochorenie	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)		0,75 (0,54 - 1,02)
Bez predchádzajúceho ochorenia	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)		0,56 (0,40 - 0,78)
<b>Medzisúččet</b>	<b>95/324 (29,3 %)</b>	<b>283/683 (41,4 %)</b>		<b>0,64 (0,51 - 0,81)</b>
<b>Všetci pacienti</b>	<b>482/2104 (22,9 %)</b>	<b>1110/4321 (25,7 %)</b>		<b>0,83 (0,75 - 0,93)</b> <b>p &lt; 0,001</b>
			Dexametazón zlepšenie	Štandardný postup zlepšenie

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dexametazón sa viaže v závislosti od dávky na plazmatické albumíny. Pri veľmi vysokých dávkach najväčšia časť voľne cirkuluje v krvi. Pri hypoalbuminémii stúpa podiel neviazaného (aktívneho) kortikoidu. Štyri hodiny po intravenóznom podaní rádioaktívne označeného dexametazónu u ľudí je maximálna koncentrácia dexametazónu v roztoku približne 1/6 jeho plazmatickej koncentrácie.

Vďaka svojmu biologickému polčasu viac ako 36 hodín patrí dexametazón ku glukokortikoidom s veľmi dlhým účinkom. Pri dlhodobom pôsobení dexametazónu môže dôjsť k jeho hromadeniu a predávkovaniu kvôli jeho dlhému trvaniu účinku.

Priemerný sérový eliminačný polčas dexametazónu u dospelých je približne 250 minút (+ 80 minút). Vylučuje sa prevažne obličkami vo forme voľného dexametazónalkoholu. Je čiastočne metabolizovaný. Metabolity sa vylučujú prevažne obličkami ako glukonáty alebo sírany. Renálna dysfunkcia významne neovplyvňuje elimináciu dexametazónu. Eliminačný polčas je pri závažných ochoreniach pečene predĺžený.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách bol rázštep podnebia pozorovaný u potkanov, myší, škrečkov, králikov, psov a primátov; nie u koní a oviec. V niektorých prípadoch boli tieto divergencie kombinované s poruchami centrálného nervového systému a srdca. U primátov sa účinky na mozog pozorovali po expozícii. Taktiež sa môže spomaliť vnútromaternicový rast. Všetky tieto účinky boli pozorované pri vysokých dávkach.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Edetan disodný  
Kreatinín  
Citrónan sodný, bezvodý  
Hydroxid sodný (na úpravu pH)  
Voda na injekcie

## 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

## 6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

Po riedení:

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 48 hodín pri teplote 15 - 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má použiť okamžite.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Pre podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### Dexamethasone phosphate Krka 4 mg/ml injekčný/infúzny roztok

Ampulka označená bielym bodom a žltým kruhom (sklo typ I, jantárové sklo): 1, 3, 5, 10, 20, 25, 50 a 100 ampuliek s 1 ml roztoku na injekciu/infúziu, balené v PVC - hliníkovom blistri, v škatuľke.

### Dexamethasone phosphate Krka 8 mg/2 ml injekčný/infúzny roztok

Ampulka označená bielym bodom a dvomi červenými kruhmi (sklo typ I, jantárové sklo): 1, 3, 5, 10, 20, 25, 50 a 100 ampuliek s 2 ml roztoku na injekciu/infúziu, balené v PVC - hliníkovom blistri, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Dexamethasone phosphate Krka 4 mg/ml injekčný/infúzny roztok a Dexamethasone phosphate Krka 8 mg/2 ml injekčný/infúzny roztok sa podáva prednostne priamou intravenóznou injekciou alebo injekciou do infúznej trubice. Injekčný/infúzny roztok je kompatibilný s nasledujúcimi infúznymi roztokmi (vždy 250 a 500 ml) a je určený na použitie do 48 hodín:

- fyziologický roztok
- Ringerov roztok
- 5 % roztok glukózy

- 10 % roztok glukózy.

Pri použití v kombinácii s infúznymi roztokmi sa majú brať do úvahy informácie každého dodávateľa o ich infúzných roztokoch vrátane informácií o kompatibilite, kontraindikáciách, nežiaducich účinkoch a interakciách.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Dexamethasone phosphate Krka 4 mg/ml injekčný/infúzny roztok: 56/0028/20-S

Dexamethasone phosphate Krka 8 mg/2 ml injekčný/infúzny roztok: 56/0029/20-S

## **9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. február 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).