

PRODUKTRESUMÈ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dexacur 4 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller dexametasonnatriumfosfat motsvarande 4 mg dexametasonfosfat.
4 mg dexametasonfosfat motsvarar 3,33 mg dexametason.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.
Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Cerebralt ödem orsakat av hjärntumör, neurokirurgiska ingrepp, hjärnabscess, bakteriell meningit
- Svår akut astmaattack
- Initial parenteral behandling av omfattande, akuta, svåra hudsjukdomar, t.ex. erythrodermi, pemfigus vulgaris eller akut eksem
- Initial parenteral behandling av aktiv fas av kollagenoser såsom systemisk lupus erythematosus, särskilt visceral former
- Kortvarig adjuvant behandling under akuta episoder eller exacerbationer av reumatiska sjukdomar
- Svåra infektionssjukdomar med toxiska tillstånd (t.ex. tuberkulos, tyfus, brucellos), enbart som samtidig behandling med antiinfektiva medel.
- Profylax och behandling av postoperativa eller cytostatikainducerade kräkningar, som en del av antiemetisk behandling
- Behandling av coronavirussjukdom 2019 (COVID-19) hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre med en kroppsvikt på minst 40 kg) som behöver kompletterande syrgasbehandling.

Lokal administration

- Intra- och periartikulär användning vid inflammatoriska sjukdomar såsom reumatoid artrit, osteoartros, periartrit och epikondylit.
- Icke-bakteriell tendovaginit och bursit, periartrit och tendinopati.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Farmakologisk akutbehandling med glukokortikoider påbörjas i allmänhet med höga doser och administreras vanligen intravenöst eller intramuskulärt. Beroende på terapeutisk indikation och sjukdomens svårighetsgrad administreras den initiala dosen under några dagar. När ett önskvärt initialt svar uppnåtts bör lämplig underhållsdos fastställas genom att den initiala dosen gradvis minskas till lägsta dos som räcker för att upprätthålla önskat behandlingssvar.

Patienten bör övervakas noggrant för eventuella tecken som tyder på behov av dosjustering. Dosen bör minskas gradvis. Plötslig utsättning efter mer än 10 dagars behandling kan framkalla akut binjurebarksinsufficiens och utsättning bör därför ske gradvis (se avsnitt 4.4.).

Om fortsatt underhållsbehandling är nödvändig efter den initiala behandlingen, så bör fortsatt underhållsbehandling med prednison/prednisolon övervägas, eftersom dessa läkemedel orsakar mindre binjurebarksuppression. Underhållsdosen kan även ges oralt.

Det rekommenderas att man administrerar en dos om minst 0,4 mg, vilket motsvarar 0,1 ml av läkemedlet och att Dexacur dras upp från ampullen med en 1 ml spruta.

Dexacur kan administreras direkt eller tillsättas till en av följande lösningar och administreras som infusion, se avsnitt 6.6:

- 50 mg/ml glukoslösning (5 %)
- 9 mg/ml natriumkloridlösning (0,9 %)
- Ringers acetatlösning.

Dosering

Intravenös och intramuskulär administrering

- Subakuta former av cerebralt ödem: Initialt ges 8 mg dexametasonfosfat intravenöst åtföljt av 4 mg intravenöst minst var 6:e timme.
- Hjärnabscess: Initial dos är 4–8 mg dexametasonfosfat 4–6 gånger per dag. Minska dosen gradvis vid långvarig behandling.
- Bakteriell meningit: Före administrering av den första antibiotikadosen ges 0,15 mg dexametasonfosfat per kg kroppsvikt. Fortsätt med denna dos 4 gånger per dag under de första behandlingsdagarna.
- Akuta hudsjukdomar samt kollagenoser: Beroende på sjukdomens typ och omfattning ges 0,8-9 mg (0,2-2,25 ml) dexametasonfosfat/dygn. Därefter ges oral kortikosteroidbehandling med gradvis minskning av dosen.
- Svår akut astmaattack: Vuxna: Så tidigt som möjligt ges 8-20 mg i.v., vid behov upprepas injektioner med 8 mg var 4:e timme.
Barn: 0,15-0,3 mg/kg kroppsvikt i.v. eller oralt 1,2 mg/kg kroppsvikt som en initial bolusdos, därefter 0,3 mg/kg var 4-6:e timme.
Aminofyllin och slemlösande läkemedel kan också administreras.
- Svåra infektionssjukdomar: 4–20 mg dexametasonfosfat per dag intravenöst eller oral administrering av dexametason under några dagar, men endast efter administrering av en lämplig behandling riktad mot aktuell infektion.
- Profylax och behandling av postoperativa kräkningar: En enstaka dos om 8–20 mg dexametasonfosfat administreras intravenöst före kirurgi. Till barn 2 år eller äldre ges 0,15-0,5mg/kg kroppsvikt (högst 16 mg).
- Profylax och behandling av cytostatikainducerade kräkningar: 10–20 mg dexametasonfosfat intravenöst eller oral administrering av dexametason innan kemoterapi påbörjas. Vid behov ges därefter 4–8 mg dexametason intravenöst 2–3 gånger per dag. Behandlingen kan ske antingen oralt eller parenteralt i 1–3 dagar (måttligt emetogen kemoterapi) eller i upp till 6 dagar (högetetogen kemoterapi).
- Kortvarig adjuvant behandling under akuta episoder eller exacerbationer av reumatiska sjukdomar: Den initiala dosen varierar från 0,8 till 9 mg dagligen (0,2–2,25 ml), beroende på vilken sjukdom som behandlas. Vid mindre svår sjukdom kan det räcka med doser på 0,5 mg, men behandling av svårare sjukdom kan kräva doser högre än 9 mg. Den initiala dosen bör bibehållas eller justeras tills ett tillfredställande svar uppnås. Om ett tillfredställande kliniskt svar inte uppnås inom rimlig tid bör dexametasonbehandlingen sättas ut och patienten byta till annan behandling.
- Behandling av Covid-19: Vuxna: 6 mg intravenöst en gång dagligen i upp till 10 dagar.
Pediatrik population: Rekommenderad dos för pediatrika patienter (ungdomar i åldern 12 år och äldre) är 6 mg intravenöst en gång dagligen i upp till 10 dagar.
Behandlingstiden bör anpassas efter kliniskt svar och patientens individuella behov.
Äldre, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion: Ingen dosjustering är nödvändig.

Intraartikulär administrering och infiltrationsbehandling

Vid administrering som intra-artikulär injektion eller injektion i lokala infiltrationer är dosen i allmänhet 0,4–6 mg (0,1–1,5 ml) dexametason.

En enstaka intraartikulär injektion ger normalt tillräcklig symtomlindring. Om en ytterligare dos krävs bör denna ges tidigast 3–4 veckor efter den första dosen. Antalet injektioner bör begränsas till högst tre eller fyra injektioner per led. Medicinsk övervakning av leden rekommenderas, särskilt om patienten ges upprepade injektioner.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Dosen behöver inte justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se även avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosen kan behöva justeras hos patienter med svår leversjukdom (se även avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Dexacur administreras som injektion eller långsam intravenös infusion. Beroende på indikation kan Dexacur även administreras som intramuskulär eller intraartikulär injektion eller som infiltrationsbehandling.

Intraartikulära injektioner ska administreras under strikt aseptiska förhållanden.

Infiltrationsbehandling

Dexacur bör injiceras i området där smärtan är svårast eller i senornas fästen. Täta injektioner bör undvikas och strikt aseptisk teknik rekommenderas. Särskild försiktighet bör iakttagas för att förhindra injektion direkt i senan.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Systemisk infektion, såvida inte specifik behandling riktad mot infektion ges.

Administrering av levande vaccin är kontraindicerat hos patienter som behandlas med immunsuppressiva doser av dexametason.

Intraartikulära injektioner är kontraindicerade i följande situationer:

- Infektioner i eller mycket nära leden som ska behandlas inklusive bakteriell artrit
- Instabilitet i leden som ska behandlas
- Blödningsbenägenhet (spontan eller till följd av behandling med antikoagulantia)
- Avaskulär nekros
- Neurogen artropati
- Periartikulär förkalkning
- Senbristning

4.4 Varningar och försiktighet

Administrering av glukokortikoider kan leda till binjurebarksvikt, särskilt vid långvarig administrering av höga doser. Plötslig utsättning efter mer än 10 dagars behandling kan leda till försämring eller reaktivering av den underliggande sjukdomen samt till uppkomst av akut binjurebarksvikt/kortisonutsättningssyndrom; därför bör dosen minskas långsamt med en planerad utsättning.

En tillfällig höjning av den dagliga glukokortikoiddosen kan krävas i samband med fysiologiska stresstillstånd (t.ex. olyckor, kirurgi, förlösning).

På grund av immunsuppression kan behandling med Dexacur öka risken för bakterie-, virus-, parasit-, opportunistiska och svampinfektioner. Symtom på en befintlig eller begynnande infektion kan döljas och därmed göra det svårare att ställa diagnos. Latenta infektioner som tuberkulos och hepatit B kan reaktiveras.

Infektioner och vaccinationer

Vaccinering med avdödat vaccin är generellt möjligt. Det bör observeras att kortikosteroider i höga doser kan försämra immunsvaret och därmed vaccinationen.

Specifika virussjukdomar (vattkoppor, mässling) kan bli allvarliga hos patienter som behandlas med kortikosteroider. Denna risk finns särskilt hos patienter med ett försvagat immunförsvar (immunsupprimerade patienter) och som ej haft vattkoppor eller mässlingsinfektion. Om dessa patienter har kontakt med personer med mässling eller vattkoppor under behandling med Dexacur ska förebyggande behandling initieras vid behov.

Patienter med följande tillstånd ska övervakas noggrant:

- akuta virusinfektioner (hepatit B, herpes zoster, herpes simples, vattkoppor, herpeskeratit)
- HBsAg-positiv kronisk-aktiv hepatit
- cirka 8 veckor före och upp till 2 veckor efter vaccination med levande vacciner
- systemiska mykoser och parasitsjukdomar (t.ex. nematoder)
- hos patienter med misstänkt eller bekräftad strongyloidiasis (dvärgrådmaskinfektion), kan behandling med glukokortikoider leda till aktivering och massspridning av parasiter
- poliomyelit
- lymfadenit efter BCG-vaccination
- akuta och kroniska bakterieinfektioner
- om patienten tidigare behandlats för tuberkulos ska läkemedlet endast användas i kombination med tuberkulosbehandling.

Anafylaktiska reaktioner

Allvarliga anafylaktiska reaktioner kan förekomma.

Störningar i magtarmkanalen

På grund av den ökade risken för tarmperforation ska dexametason endast användas om det är absolut nödvändigt och under lämplig övervakning vid tillstånd såsom:

- svår ulcerös kolit med risk för perforation och peritoneal irritation
- divertikulit
- enteroanastomos (omedelbart efter operation).

Hos patienter som behandlas med glukokortikoider i höga doser kan tecken på peritoneal irritation efter gastrointestinal perforation vara obefintliga.

Magsår

Samtidig behandling med läkemedel mot magsår rekommenderas.

Fluorokinoloner och kortikosteroider

Samtidig användning av fluorokinoloner och kortikosteroider ökar risken för senproblem, tendinit och senruptur.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis kan till en början försämrats under behandling med Dexacur.

Kardiovaskulära sjukdomar

Noggrann övervakning krävs om patienten har svår hjärtsvikt eller svårkontrollerad hypertoni som behandlas med blodtrycksläkemedel.

Administrering av dexametason i höga doser kan orsaka bradykardi hos vissa patienter.

Myokardruptur efter nyligen inträffad myokardinfarkt

Baserat på litteraturreporter finns ett samband mellan användningen av kortikosteroider och ruptur i den fria väggen i vänster kammare efter en nyligen inträffad myokardinfarkt. Kortikosteroider ska användas med stor försiktighet hos dessa patienter.

Ögonsjukdomar

Trångvinkelglaukom och öppenvinkelglaukom: oftalmologisk övervakning och lämplig behandling rekommenderas.

Hornhinnesar och hornhinneskador: oftalmologisk övervakning och lämplig behandling rekommenderas.

Diabetes

Glukokortikoider kan framkalla hyperglykemi. Därför bör blodsockernivån kontrolleras regelbundet hos diabetespatienter. En ökad insulindos kan krävas vid behandling med kortikosteroider.

Hypotyreoidism

Den farmakologiska effekten av glukokortikoider kan öka hos patienter med hypotyreoidism och dosminskning kan vara nödvändig.

Psykiska störningar inklusive risk för självmord

Neurologisk och psykiatrisk övervakning av patienten rekommenderas.

Osteoporos

Behandling ska endast ges om det anses nödvändig, och vid behov ges specifik tilläggsbehandling.

Kalium

Vid behandling med dexametason i höga doser krävs kaliumtillskott och saltfattig diet. Kaliumkoncentrationen i plasma bör därför övervakas.

Tumörlyssyndrom

Efter marknadsintroduktion har tumörlyssyndrom rapporterats hos patienter med hematologiska maligniteter efter användning av dexametason ensamt eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Patienter med hög risk för tumörlyssyndrom, t.ex. patienter med hög celldelningsfrekvens, stor tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel ska följas upp noga och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Covid-19

Behandling med systemiska kortikosteroider ska inte avbrytas hos patienter som redan behandlas med systemiska (orala) kortikosteroider av andra skäl (t.ex. patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom), men som inte behöver kompletterande syrgas.

Hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati rapporterades efter systemisk administrering av kortikosteroider, inklusive dexametason, till för tidigt födda spädbarn. I de flesta rapporterade fall var detta reversibelt när behandlingen sattes ut. Hos prematura spädbarn som behandlas systemiskt med dexametason ska diagnostisk utvärdering och övervakning av hjärtats funktion och struktur utföras (avsnitt 4.8).

Feokromocytomrelaterad kris

Feokromocytomrelaterad kris, som kan vara dödlig, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider ska endast administreras till patienter med misstänkt eller identifierat feokromocytom efter en noggrann nytta–riskbedömning.

Administrering

Risken för systemiska biverkningar och interaktioner bör alltid beaktas vid lokal administrering.

Intraartikulär administrering

Intraartikulär administrering av glukokortikoider ökar risken för infektion i leden. Upprepad eller långvarig användning av glukokortikoider i vikt bärande leder kan leda till försämring av leden till följd av förslitning och överdriven belastning efter att smärtan och de övriga symtomen avtagit.

Pediatriisk population

Tillväxt och utveckling ska övervakas noggrant hos barn eftersom kortikosteroider kan leda till tidig stängning av epifyser.

Prematura nyfödda

Tillgängliga data tyder på långvariga utvecklingsneurologiska biverkningar hos prematura spädbarn med kronisk lungsjukdom som fått tidig behandling (< 96 timmar efter födseln) med initiala doser om 0,25 mg/kg två gånger dagligen.

Äldre patienter

På grund av den ökade risken för osteoporos hos äldre patienter ska nytta-riskförhållandet noggrant övervägas vid administrering av Dexacur.

Övrigt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet bör patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

CYP3A4-inducerare såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin, efedrin, aminoglutetimid, barbiturater, rifabutin och primidon

Dessa läkemedel kan öka kortikosteroiders metaboliska clearance, vilket resulterar i minskade läkemedelskoncentrationer i blodet och minskad farmakologisk effekt. Dosen av dexametason kan därför behöva ökas. Försiktighet bör iaktas vid tolkning av dexametasonhämningstest eftersom dessa interaktioner kan påverka testet.

CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol och itraconazol

Dessa läkemedel kan minska metabolismen av kortikosteroider och därmed öka koncentrationen av dexametason i plasma.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), acetylsalicylsyra och andra salicylater

Risken för gastrointestinala biverkningar, såsom gastrointestinal ulceration eller blödning kan öka vid samtidig användning av dexametason.

Dexametason ökar clearance av salicylater och dosen av salicylater bör därför minskas vid utsättande av steroidbehandling.

Falska negativa resultat vid dexametasonhämningstest har rapporterats hos patienter som behandlats med indometacin. Dessa resultat bör därför tolkas med försiktighet.

Kumarinantikoagulantia

Samtidig kortikosteroidbehandling kan förändra effekten av orala antikoagulantia och dosen av antikoagulantia kan behöva justeras. För att undvika spontan blödning bör protrombintiden kontrolleras ofta hos patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia och kortikosteroider.

Icke-kaliumsparande diuretika

När kortikosteroider administreras samtidigt med icke-kaliumsparande diuretika bör patienterna övervakas noggrant för att förhindra utveckling av hypokalemi.

Antidiabetesmedel

Kortikosteroider kan öka blodets glukosnivå. Dosen av perorala antidiabetesmedel, insulin eller glukokortikoider kan behöva justeras om dessa läkemedel ges samtidigt.

Hjärtglykosider

Patienter som behandlas med dexametason och hjärtglykosider bör övervakas noga, eftersom dessa patienter kan löpa ökad risk för arytm till följd av hypokalemi.

Östrogener

Östrogener kan hämma metabolismen av dexametason och därigenom öka dess effekt.

Isoniazid

Koncentrationen av isoniazid i plasma kan minska vid samtidig användning av dexametason.

Laboratorievärden

Detta läkemedel kan påverka följande laboratorievärden:

- blod: ökning av kolesterol- och glukosvärden och minskning av kalcium-, kalium- och sköldkörtelhormonvärden.
- urin: ökning av glukosvärden.
- hudtester: tuberkulintest och lapptest för att undersöka allergier.

Saluretika/laxermedel

Utsöndringen av kalium kan intensifieras.

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel

Muskelavslappning kan förlängas.

Atropin, andra antikolinergika

Vid samtidig användning kan det uppstå ytterligare ökning av det intraokulära trycket.

Klorokin, hydroxiklorokin, meflokin

Det finns en ökad risk för uppkomst av myopatier, kardiomyopati.

Protirelin

Ökningen av TSH vid administrering av protirelin kan reduceras.

Immunsuppressiva substanser

Ökad känslighet för infektioner och eventuell försämring eller manifestering av latenta infektioner.

Fluorokinoloner

Fluorokinoloner kan öka risken för senproblem.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dexametason passerar placentan. Under graviditet, särskilt under den första trimestern, ska dexametason endast ges efter bedömning av nytta och risker. I djurstudier har dexametason observerats orsaka gompalt. Det finns begränsad mängd data avseende ökad risk för gompalt hos barn vars mödrar fått glukokortikoider under graviditetens första trimester.

Fosteravvikelser kan inte uteslutas vid långvarig användning av glukokortikoider under graviditet. Om modern behandlas med glukokortikoider i slutet av graviditeten finns en risk för atrofi av binjurebarken hos fostret vilket kan kräva ersättningsbehandling hos det nyfödda barnet.

Ersättningsbehandlingen bör minskas gradvis. Studier har visat en ökad risk för neonatal hypoglykemi efter prenatal administrering av en kort kur med kortikosteroider, inklusive dexametason, till kvinnor som riskerar att föda under den sena prematura perioden.

Amning

Dexametason utsöndras i bröstmjölk. Effekterna av dexametason på det nyfödda barnet är inte kända. Det rekommenderas dock att Dexacur förskrivs under amning endast om det är absolut nödvändigt. Om patienten förskrivs höga doser av dexametason bör amningen avslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dexacur har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Det finns ingen modern klinisk dokumentation för det här läkemedlet som kan utgöra grunden för utvärdering av biverkningsfrekvensen. Frånsett ersättningsbehandling, innebär behandling med kortikosteroider alltid en överdos jämfört med det fysiologiska tillståndet. Biverkningar av farmakologiska doser av kortikosteroider är en naturlig konsekvens av den framträdande kortikoideffekten. Biverkningar beror på dosen, doseringsintervallet, behandlingsperioden och den individuella känsligheten.

	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Ökad infektionskänslighet			
Endokrina systemet	Binjurebarks-suppression, Cushing-liknande symtom, tillväxthämning hos barn, diabetes mellitus, ökad blodsockernivå			Menstruationsstörningar
Metabolism och nutrition	Negativ kvävebalans	Hypokalemi, natriumretention		Vätskeretention, hypokalemisk alkalos, minskad kolhydrattolerans
Psykiska störningar	Psykiska störningar från eufori, insomni, humörsvängningar, depression till psykoser			
Centrala och perifera nervsystemet			Ökat intrakraniellt tryck	Kramper, vertigo, huvudvärk
Ögon		Ökat intraokulärt tryck, glaukom, grå starr, exoftalmus		Korioretinopati, dimsyn (se också avsnitt 4.4.)
Hjärtat	Bradykardi	Hjärtinkompensation, hypertension		Myokardruptur efter nyligen genomgången myokardinfarkt, hypertrofisk kardiomyopati hos för tidigt födda spädbarn (se avsnitt 4.4).
Blodkärl		Trombos		Tromboembolism

	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Magtarmkanalen		Magtarmproblem såsom illamående, magsår		Hemorragisk tarmperforation, ulcererande esofagit, pankreatit, utspänd buk
Hud och subkutan vävnad	Akne, hirsutism	Hudatropi, försämrad sårhäkning, nedsatt reaktion vid hudtester, hudreaktioner såsom allergisk dermatit, urtikaria, angioneurotiskt ödem		Petekier, erytem, ekkymos, hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelatrofi, osteoporos		Aseptisk bennekros, sen- bristning	Proximal myopati, kotfrakturer och frakturer i långa rörben
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Överkänslighetsreaktioner, ödem, ökad aptit, viktökning		Sjukdomskänsla

Förekomsten av förutsägbara biverkningar, inklusive hypotalamus-hypofys binjurebarkssuppression, (orsakar hämning av ACTH och kortisol), korrelerar med behandlingstiden, dosen och tidpunkten för administreringen.

Diabetes mellitus kan försämrats och latent diabetes kan yttras.

Immunsystemet kan hämmas och därmed ökar risken för infektioner. Infektioner kan aktiveras, t.ex. tuberkulos.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet och symtom: Akut toxicitet, också med höga doser, ger generellt inga kliniska problem. En akut överdos kan möjligen förvärra sedan tidigare existerande tillstånd så som ulcus, elektrolytstörningar, infektioner och ödem. De flesta reaktioner är neuropsykiatriska, men kramper och anafylaxi har observerats. Upprepade höga doser av metylprednisolon har gett levernekros och ökning av mängden amylas. Bradyarytmier, ventrikulära arytmier och hjärtstopp har observerats vid intravenös administrering av höga doser av metylprednisolon och dexametason.

Behandling: Symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB02

Dexacur innehåller dexametason, en syntetisk kortikosteroid med huvudsaklig glukokortikoid effekt. Substansen har en antiallergisk, antiinflammatorisk och immunsuppressiv effekt.

Följande information om ekvivalenter underlättar byte till dexametason från en annan glukokortikoid: Milligram för milligram är dexametason ungefär ekvivalent med betametason, 4-6 gånger mer potent än metylprednisolon och triamcinolon, 6-8 gånger mer potent än prednison och prednisolon, 25-30 gånger mer potent än hydrokortison och ungefär 30 gånger mer potent än kortison.

Effekten på elektrolytbalansen är obetydlig med praktiskt taget ingen natrium- eller vätskeretention. Effekten på hypofysen är hög.

RECOVERY-studien (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ är en prövarinitierad, individuellt randomiserad, kontrollerad, öppen, adaptiv plattformsstudie för att utvärdera effekten av möjliga behandlingar för sjukhusinlagda covid-19-patienter.

Studien utfördes på 176 sjukhus i Storbritannien.

6425 patienter randomiserades och fick endera dexametason (2104 patienter) eller enbart standardbehandling (4321 patienter). 89 % av patienterna hade laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion.

Vid randomisering erhöll 16 % av patienterna invasiv mekanisk ventilation eller extrakorporeal membransyresättning (ECMO), 60 % fick enbart syrgasbehandling (med eller utan icke-invasiv ventilatorbehandling) och 24 % fick ingen av behandlingarna ovan.

Patienternas medelålder var 66,1±15,7 år. 36 % av patienterna var kvinnor. 24 % av patienterna hade en historik av diabetes, 27 % av hjärtsjukdom, 21 % av kronisk lungsjukdom.

Primär endpoint

Dödligheten vid 28 dagar var signifikant lägre i dexametasongruppen jämfört med gruppen som fick standardbehandling, dödsfall rapporterades hos 482 av 2104 patienter (22,9 %) jämfört med hos 1110 av 4321 patienter (25,7 %) (frekvenskvot, 0,83; 95 % konfidensintervall [KI], 0,75 till 0,93; $p < 0,001$).

I dexametasongruppen var incidensen av dödsfall lägre än hos gruppen som fick standardbehandling för de patienter i dexametasongruppen som fick invasiv mekanisk ventilation (29,3 % vs. 41,4 %; frekvenskvot, 0,64; 95 % KI, 0,51 till 0,81) samt hos de som fick syrgasbehandling utan invasiv mekanisk ventilation) (23,3 % vs. 26,2 %; frekvenskvot, 0,82; 95 % KI, 0,72 till 0,94).

Det sågs ingen tydlig effekt av dexametason hos patienter som inte fick något respiratoriskt stöd vid randomisering (17,8 % vs. 14,0 %; frekvenskvot, 1,19; 95 % KI, 0,91 till 1,55).

Sekundära endpoints

Patienterna i dexametasongruppen hade kortare sjukhusinläggning än de i gruppen som fick standardbehandling (median, 12 dagar vs. 13 dagar) samt större sannolikhet att vara vid liv och skrivas ut inom 28 dagar (frekvenskvot, 1,10; 95 % KI, 1,03 till 1,17).

¹ www.recoverytrial.net

I linje med den primära endpointen sågs den största effekten på utskrivning inom 28 dagar hos patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering (frekvenskvot, 1,48; 95 % KI 1,16, 1,90), följt av patienter som fick enbart syrgasbehandling (frekvenskvot, 1,15; 95 % KI 1,06-1,24). Hos patienter som inte fick syrgasbehandling sågs ingen fördelaktig effekt (frekvenskvot, 0,96; 95 % KI 0,85-1,08).

Resultat	Dexametason (N = 2104)	Standardbehandling (N = 4321)	Frekvens- eller riskkvot (95% CI) *
	<i>antal/totalt antal patienter (%)</i>		
Primärt resultat			
Dödlighet vid 28 dagar	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundära resultat			
Utskrivning från sjukhus inom 28 dagar	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invasiv mekanisk ventilation eller död†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invasiv mekanisk ventilation	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Död	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

* Frekvenskvoten har åldersjusterats avseende resultat för 28-dagarsmortaliteten samt sjukhusutskrivning. Riskkvoten har åldersjusterats avseende resultat för behandling med Invasiv mekanisk ventilation eller död samt dess undergrupper.

† Patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering är exkluderade från denna kategori.

Säkerhet

Fyra allvarliga biverkningar (Serious Adverse Events (SAEs)) var relaterade till studiebehandlingen: två allvarliga biverkningar avseende hyperglykemi, en allvarlig biverkning avseende steroidinducerad psykos, och en allvarlig biverkning avseende blödning från övre mag-tarmkanalen. Samtliga biverkningar upphörde.

Undergruppanalyser

Effekten av administrering av DEXAMETASON på 28-dagarsmortaliteten, fördelat på ålder samt respiratoriskt stöd vid tidpunkten för randomisering².

	Dexametason	Standardbehandling		RR (95 % CI)
Ingen syrgas ($\chi^2= 0,70$; $p=0,40$)				
<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)
Subtotal	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)		1,19 (0,91-1,55)
Enbart syrgas ($\chi^2= 2,54$; $p=0,11$)				
<70	53/675 (7,9 %)	193/1473 (13,1 %)		0,58 (0,43-0,78)
≥70 <80	104/306 (34,0 %)	178/531 (33,5 %)		0,98 (0,77-1,25)
≥80	311/600 (51,8 %)	311/600 (51,8 %)		0,85 (0,70-1,04)
Subtotal	141/298 (47,3 %) 298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)		0,82 (0,72-0,94)
Mekanisk ventilation ($\chi^2= 0,28$; $p=0,60$)				
<70	66/269 (24,5 %)	217/569 (38,1 %)		0,61 (0,46-0,81)
≥70 <80	26/49 (53,1 %)	58/104 (55,8 %)		0,85 (0,53-1,34)
≥80	3/6 (50,0 %)	8/10 (80,0 %)		0,39 (0,10-1,47)
Subtotal	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)		0,64 (0,51-0,81)
Samtliga deltagare	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)		0,83 (0,75-0,93) p <0,001
			Dexamethason bättre	Standardbehandling bättre

² (källa: 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>)

Effekten av administrering av DEXAMETASON på 28-dagarsmortaliteten, fördelat på respiratoriskt stöd vid tidpunkten för randomisering samt förekomst av kronisk sjukdom i anamnesen³.

					RR (95 % CI)
	Dexametason	Standardbehandling			
Ingen syrgas ($\chi_1^2= 0,08$; $p=0,78$)					
Tidigare sjukdom	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)			1,22 (0,89–1,66)
Ingen tidigare sjukdom	24/188 (12,8 %)	45/436 (10,3 %)			1,12 (0,68–1,83)
Subtotal	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)			1,19 (0,91–1,55)
Enbart syrgas ($\chi_1^2= 2,05$; $p=0,15$)					
Tidigare sjukdom	221/702 (31,5 %)	481/1473 (32,7 %)			0,88 (0,75–1,03)
Ingen tidigare sjukdom	77/577 (13,3 %)	201/1131 (17,8 %)			0,70 (0,54–0,91)
Subtotal	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)			0,82 (0,72–0,94)
Mekanisk ventilation ($\chi_1^2= 1,52$; $p=0,22$)					
Tidigare sjukdom	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)			0,75 (0,54–1,02)
Ingen tidigare sjukdom	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)			0,56 (0,40–0,78)
Subtotal	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)			0,64 (0,51–0,81)
Samtliga deltagare	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)			0,83 (0,75–0,93) $p <0,001$
			Dexametason bättre	Standardbehandling bättre	

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös injektion av dexametasonfosfat sker hydrolys av estern mycket snabbt. Hos människa uppnås maximala serumkoncentrationer av den fria alkoholformen av dexametason inom 10 minuter efter injektion av estern. Totalt 90 % av dexametasonfosfatet omvandlas till fri alkohol. Hos patienter med normal blodcirkulation absorberas dexametasonfosfat snabbt och nästan fullständigt efter intramuskulär administrering. Maximal koncentration av dexametason i serum uppnås 60 minuter efter intramuskulär administrering.

Distribution

Dexametason är till 77 % bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen till albumin. Distributionsvolymen är ungefär 0,75 l/kg.

Eliminering

Plasma halveringstiden för dexametason är 3,5-4,5 timmar. Halveringstiden för den antiinflammatoriska effekten är 36-54 timmar. Dexametason metaboliseras huvudsakligen i levern men också i njuren. Dexametason och dess metaboliter utsöndras i urinen. Efter oral administration utsöndras ungefär 30 % av den totala dosen i urinen som oförändrad dexametason.

Hos patienter med leversjukdom minskar clearance för dexametason på grund av en minskad metabolism i levern, å andra sidan ökar clearance hos patienter med njursvikt på grund av en ökad metabolism.

³ (källa: 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>)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

LD50 för dexametason hos möss inom de första 7 dagarna efter en enkel oral administrering är 16 g/kg kroppsvikt och hos råttor 3 g/kg kroppsvikt. Efter en enkel subkutan administrering är LD50 mer än 700 mg/kg kroppsvikt hos möss och ungefär 120 mg/kg kroppsvikt hos råttor inom de första 7 dagarna. Vid observation under 21 dagar minskar dessa nivåer till lägre intervall vilket tolkas som ett resultat av en svår infektion orsakad av hormonrelaterad immunsuppression.

Kronisk toxicitet

Det finns inga data som tyder på kronisk toxicitet hos människor eller djur. Kortikoidrelaterade förgiftningssymtom är inte kända. Långtidsbehandling med doser över 1,5 mg/dag förväntas ge signifikanta biverkningar (se avsnitt 4.8).

Mutagenes och tumörgenererande potential

Tillgängliga data för glukokortikoider visar inga kliniskt relevanta genotoxiska egenskaper.

Reproduktionstoxikologi

I djurstudier observerades gomsplatt hos råttor, möss, hamstrar, kaniner, hundar och primater, men inte hos hästar eller får. I vissa fall var dessa avvikelser förknippade med defekter i centrala nervsystemet och hjärtat. Hos primater sågs effekter i hjärnan efter exponering. Dessutom kan intrauterin tillväxt vara fördröjd. Alla dessa effekter har observerats vid höga doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitraatdihydrat
Hydroxipropylbetadex
Citronsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Olika typer av inkompatibiliteter har beskrivits för dexametason och de läkemedel som listas nedan. Dexacur ska därför inte blandas med lösningar som innehåller följande läkemedel:

- Amikacin
- Klorpromazin
- Daunorubicin
- Difenhydramin
- Doxapram
- Doxorubicin
- Galliumnitrat
- Glykopyrroniumbromid
- Hydromorfon
- Idarubicin
- Lorazepam
- Metaraminol
- Ondansetron
- Proklorperazin
- Vankomycin

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter spädning: Kemisk och fysisk stabilitet har påvisats för ett flertal olika lösningar i 48 timmar vid 25 °C, se avsnitt 6.6.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för spädning utesluter risken för mikrobiell kontamination. Om läkemedlet inte används omedelbart, är förvaringstider och förhållanden vid användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsvätskan är förpackad i klara och färglösa ampuller av typ I-glas med 1 ml eller 2 ml. Dexacur finns i förpackningsstorlekarna 3 x 1 ml och 3 x 2 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dexacur är avsett för engångsbruk och oanvänt innehåll ska kasseras omedelbart efter att ampullen öppnats.

Endast klara lösningar ska användas. Använd inte om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar.

Dexacur kan tillsättas till en av följande lösningar:

- glukoslösning (5 %)
- 9 mg/ml natriumkloridlösning (0,9 %)
- Ringers acetatlösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Abboxia AB
Box 50
431 21 Mölndal
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60138

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-06-07

Datum för förnyat godkännande: 2026-04-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-01