

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Dexalce 4 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 1 ml ampull innehåller dexametasonnatriumfosfat, motsvarande 4 mg dexametasonfosfat.
Varje 2 ml ampull innehåller dexametasonnatriumfosfat, motsvarande 8 mg dexametasonfosfat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml lösning innehåller omkring 3 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning (inj./inf.).
Klar, färglös lösning, fria från synliga partiklar.
Lösningens pH: 7,0-8,5.
Osmolalitet 270-310 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

1. Systemisk användning

Dexalce injektions-/infusionsvätska, lösning används ofta efter akutbehandling inledd med höga doser:

- Behandling och profylax av cerebralt ödem orsakat av hjärntumör (postoperativt och efter röntgenstrålning) samt efter ryggmärgstrauma.
- Anafylaxi (t.ex. reaktion mot kontrastmedel) i kombination med adrenalin, antihistamin och lämplig volymersättning (Obs! ska ges i separata sprutor).
- Multitraumatisk chock/profylax av posttraumatisk chocklunga.
- Allvarliga astmaexacerbationer (endast med samtidiga sympatomimetika).
- Akut svår dermatos (t.ex. pemfigus vulgaris, exfoliativ dermatit).
- Allvarliga blodsjukdomar (t.ex. akut trombocytopen purpura, hemolytisk anemi, i kombination med andra läkemedel som en del av leukemibehandling).
- Som andra linjens behandling av akut binjurebarksinsufficiens (addisonkris).

Dexalce är avsett för behandling av coronavirussjukdom 2019 (COVID-19) hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre och som väger minst 40 kg) som behöver syrgasbehandling.

2. Lokal användning

- Periartikulär och infiltrativ behandling, t.ex. vid adhesiv kapsulit i axelled, epikondylit, bursit, tendovaginit, styloidit.
- Intra-artikulär injektion, t.ex. vid reumatoid artrit, om enskilda leder är drabbade eller svarar otillräckligt på systemisk behandling, i samband med inflammatoriska reaktioner vid reumatoid artrit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosering beror på de patologiska symtomens svårighetsgrad, patientens individuella behandlingssvar och, vid intra-artikulär användning, ledens storlek.

Glukokortikoider ska endast användas så länge som är absolut nödvändigt för att uppnå och bibehålla önskad effekt, och med lägsta effektiva dos.

Om höga doser är nödvändiga för en enstaka behandling ska användning av läkemedel som innehåller dexametason med högre styrka/volym övervägas.

1. Systemisk användning

För behandling och profylax av cerebralt ödem orsakat av hjärntumör (postoperativt och efter röntgenstrålning) samt efter ryggmärgstrauma

Beroende på orsak och svårighetsgrad är startdosen 8-10 mg (upp till 80 mg) i.v., därefter 16-24 mg (upp till 48 mg)/dag uppdelat på 3-4 (6) engångsdoser i.v. i 4-8 dagar. Långtidsbehandling med dexametasonfosfat i lägre dos kan vara nödvändigt under strålbehandling och vid konservativ behandling av inoperabla hjärntumörer.

Vid **anafylaktisk chock**, först adrenalininjektion i.v., sedan 40-100 mg (barn 40 mg) i.v. injektion, upprepade vid behov.

Multitraumatisk chock / profylax av postraumatisk chocklunga

Initialt 40-100 mg (barn 40 mg) i.v., upprepning av dos efter 12 timmar, eller var 6:e timme 16-40 mg i 2-3 dagar.

Vid **allvarliga astmaexacerbationer**, 8-40 mg i.v. så tidigt som möjligt; vid behov, upprepade injektioner på 8 mg var 4:e timme.

Vid **akut allvarlig dermatos** och **allvarliga blodsjukdomar**, initial behandling med 20-40 mg dexametasonfosfat i.v. och ytterligare behandling beroende på fallets svårighetsgrad med samma dygnsdos eller lägre doser inom de första dagarna och byte till oral behandling.

För behandling av **akut binjurebarksinsufficiens** (addisonkris), initiering av behandling med 4-8 mg dexametasonfosfat i.v.

För behandling av COVID-19

Vuxna patienter: 6 mg i.v., en gång dagligen i upp till 10 dagar.

Äldre, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion (i låg dos (6 mg dagligen) och kort behandlingstid):
Ingen dosjustering är nödvändig.

Pediatrisk population: Till pediatriska patienter (ungdomar 12 år och äldre med en kroppsvikt på minst 40 kg) rekommenderas 6 mg i.v., en gång dagligen i upp till 10 dagar.
Behandlingstiden ska styras av kliniskt svar och den enskilda patientens behov.

2. Lokal användning

För lokal infiltrativ, peri- och intra-artikulär behandling under strikt aseptiska förhållanden, injektion av 4 mg eller 8 mg dexametasonfosfat. För injektion i en mindre led är 2 mg dexametasonfosfat tillräckligt. Beroende på sjukdomens svårighetsgrad ska inte mer än 3-4 infiltrationer eller 3-4 injektioner per led genomföras. Intervallet mellan injektionerna bör inte vara mindre än 3-4 veckor.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (se även avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med allvarlig leversjukdom kan dosjustering vara nödvändig (se även avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Hos barn upp till 14 års ålder ska ett 4 dagars behandlingsfritt intervall (intermittent behandling) införas efter varje 3-dagarskur vid långtidsbehandling, på grund av risken för tillväxstörningar.

Administreringssätt

För intravenös, intramuskulär, intra-artikulär eller lokal användning (infiltration).

Vid akuta sjukdomar ges Dexalcecx injektions-/infusionsvätska, lösning vanligtvis som en långsam (2-3 minuter) intravenös injektion eller infusion. Det kan dock även ges intramuskulärt (endast i undantagsfall), som en lokal infiltration eller intra-artikulärt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Systemisk svampinfektion; systemisk infektion såvida inte särskild antiinfektiv behandling ges.

Intra-artikulära injektioner är kontraindicerade vid:

- infektioner i eller i omedelbar närhet av leden som ska behandlas;
- bakteriell artrit;
- instabilitet i leden som ska behandlas;
- blödningsbenägenhet (spontan eller till följd av antikoagulantia);
- periartikulär förkalkning;
- avaskulär osteonekros;
- senruptur;
- Charcots led.

Infiltration utan ytterligare kausal behandling är kontraindicerad vid infektion i administreringsområdet.

4.4 Varningar och försiktighet

Akut binjurebarksvikt

Abrupt utsättning av behandling som varar längre än 10 dagar kan leda till debut av akut binjurebarksinsufficiens. Dosen ska därför sänkas långsamt om utsättning planeras. Beroende på dos och behandlingstid kan binjurebarksinsufficiens kvarstå i flera månader och, i enskilda fall, i mer än ett år efter utsättning av behandling.

Om särskilda situationer med fysisk stress (t.ex. olycka, kirurgi, barnafödande) inträffar under behandling med dexametasonfosfat kan en tillfällig doshöjning vara nödvändig. Administration av glukokortikoider kan också vara nödvändigt vid situationer med fysisk stress om binjurebarksinsufficiens kvarstår efter avslutad behandling.

Risk för bakterie-, virus-, svamp- eller parasitinfektioner och andra opportunistiska infektioner

På grund av den immunsupprimerande effekten kan behandling med dexametasonfosfat öka risken för bakterie-, virus-, svamp- eller parasitinfektioner och andra opportunistiska infektioner.

Behandlingen kan även dölja symtom på en befintlig eller begynnande infektion och kan därmed göra det svårare att ställa diagnos. Särskild försiktighet är nödvändig vid akuta virusinfektioner (hepatit B,

herpes zoster, herpes simplex, varicella, herpeskeratit). Vid akuta och kroniska bakterieinfektioner ska specifik antibiotikabehandling användas.

Latenta infektioner, såsom tuberkulos eller hepatit B, kan reaktiveras. Hos patienter med tuberkulos i anamnesen ska dexametason endast användas i kombination med tuberkulostatisk profylax.

Vid fall av systemiska mykoser ska samtidig behandling med antimykotika användas.

Vid fall av vissa parasitsjukdomar (amöbainfektion, nematoder) ska samtidig behandling med parasitmedel användas. Hos patienter med bekräftad eller misstänkt springmaskinfektion kan glukokortikoider leda till aktivering och spridning.

Samtidig användning av kortikosteroider

Systemiska kortikosteroider ska inte sättas ut hos patienter som redan behandlas med systemiska (oral) kortikosteroider av andra orsaker (t.ex. patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom) men som inte behöver syrgasbehandling.

Feokromocytomkris

Feokromocytomkris, vilket kan vara livshotande, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider ska endast administreras till patienter med misstänkt eller konstaterad feokromocytom efter en lämplig nytta–riskbedömning.

Särskilt försiktighet krävs i följande situationer:

- Cirka 8 veckor före och upp till 2 veckor efter profylaktiska vaccinationer med levande vaccin: Virussjukdomens förlopp kan vara särskilt allvarligt hos patienter som behandlats med dexametason. Immunsupprimerade barn samt personer som ännu inte har haft mässling eller vattkoppor löper särskild stor risk. Om sådana personer kommer i kontakt med personer med mässling eller vattkoppor under behandling med dexametason ska de omedelbart rådfråga läkaren som kan inleda förebyggande behandling efter behov. Se även 'Vaccinationer' nedan.
- Osteoporos: Beroende på den använda dosen och behandlingstiden ska en negativ inverkan på kalciummetabolismen förväntas. Därmed är administrering av kalciumtillskott nödvändig och D-vitamin rekommenderas. Ytterligare behandling ska övervägas hos patienter med preexisterande osteoporos. Hos patienter med svår osteoporos ska läkemedlet endast användas vid livshotande situationer eller under korta perioder. Hos äldre patienter ska en särskild nytta–riskbedömning göras och vaksamhet krävs på biverkningar såsom osteoporos.
- Diabetes mellitus: Klinisk övervakning och justering av antidiabetesläkemedel.
- Psykiatrisk anamnes, inklusive självmordsrisk (antigen tidigare eller aktuell): Neurologisk eller psykiatrisk övervakning föreslås.
- Nedsatt njurfunktion: Samtidig effektiv behandling av den underliggande sjukdomen samt fortlöpande monitorering.
- Myastenia gravis: Initial symtomförvärring efter kortikosteroidadministrering är möjlig. Startdosen ska därför väljas noggrant och med försiktighet.

Gastrointestinala sjukdomar

Hos patienter med gastrointestinal ulceration är samtidig behandling med magsårsmiddel samt noggrann observation (inklusive röntgenundersökning eller gastroskopi) indicerat.

På grund av risken för intestinal perforation kan dexametasonfosfat användas endast då tydlig indikation föreligger, åtföljt av lämplig övervakning, hos patienter med:

- svår ulcerös kolit med stor risk för perforation;
- abscessbildning eller purulenta infektioner;
- divertikulit;
- intestinal anastomos (omedelbart efter operation).

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

Risk för sensjukdomar

Samtidig administrering av fluorokinoloner och kortikosteroider ökar risken för sensjukdomar, tendinit och senruptur.

Vaccinationer

I princip är vaccinationer med inaktiverade vacciner möjliga. Det ska dock hållas i åtanke att immunsvaret och därmed vaccinationens resultat kan bli sämre med högre kortikosteroiddoser.

Risk för anafylaktiska reaktioner

Allvarliga anafylaktiska reaktioner kan inträffa.

Långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling är regelbundna medicinska kontroller (inklusive ögonundersökningar var tredje månad) indicerade; vid jämförelsevis höga doser ska försiktighet iaktas för att säkerställa adekvat kaliumintag och begränsat natriumintag, och kaliumnivåer i serum måste övervakas.

Graviditet

Kvinnor ska meddela sin läkare om de är eller blir gravida.

Kardiovaskulära sjukdomar

Noggrann övervakning är indicerad hos patienter med svår hjärtsvikt.

Vid svårkontrollerad hypertension, krävs kombinerad blodtryckssänkande behandling och regelbunden övervakning. Bradykardi kan förekomma med höga dexametasondoser.

Hos patienter med hjärtsvikt är samtidig effektiv behandling av underliggande sjukdom och fortgående övervakning nödvändig.

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).

Cerebralt ödem eller ökat intrakraniellt tryck

Kortikosteroider ska inte användas i samband med skallskada eller stroke eftersom de troligen inte kommer att vara till någon nytta och kan till och med vara skadliga.

Tumörlyssyndrom (TLS)

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.

Synrubbningar

Synrubbningar kan förekomma med systemisk eller topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar ska man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan omfatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati, vilket har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter med trångvinkelglaukom och öppenvinkelglaukom. Vid hornhinnesor och skador på hornhinnan krävs noggrann oftalmisk övervakning.

Äldre patienter

Hos äldre patienter ska en särskild nytta-riskbedömning göras och vaksamhet krävs på biverkningar såsom osteoporos.

Pediatrisk population

Prematura spädbarn: Tillgängliga data tyder på långsiktig påverkan på nervsystemets utveckling efter tidig behandling (< 96 timmar) av prematura spädbarn med kronisk lungsjukdom vid startdoser på 0,25 mg/kg två gånger dagligen.

Växande barn och ungdomar ska inte behandlas såvida det inte är på strikt indikation.

Information angående särskilda administreringssätt

Intramuskulär användning

Dexalcex ska endast administreras intramuskulärt i undantagsfall av följande orsaker:

- lokal intolerans och vävnadsatrofi (fettvävnad och muskelvävnad) är möjliga;
- doseringsosäkerhet: för hög startdos, senare otillräcklig effekt.

Intravenös användning.

Med intravenös användning ska dexametasonfosfat injiceras långsamt (2-3 minuter), eftersom för en snabb administrering är mer trolig att orsaka kortvariga sekundära effekter i form av obehagliga stickningar eller parestesi, vilka i sig är ofarliga och varar i upp till 3 minuter.

Intra-artikulär administrering

Intra-artikulär administrering av glukokortikoider ökar risken för infektion i leden. Långvarig eller upprepad användning av glukokortikoider i vikt bärande leder kan leda till att degenerativa förändringar i leden förvärras. En möjlig orsak är överbelastning av den drabbade leden efter tillbakagång av smärta eller övriga symtom.

Lokal användning

Vid lokal användning krävs vaksamhet på eventuella systemiska biverkningar och interaktioner.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller omkring 3 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,15 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Eftersom detta läkemedel kan spädas med natriumhaltiga lösningar (se avsnitt 6.6) och detta bör övervägas i förhållande till det totala natriumet från alla källor som kommer att ges till patienten.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Digitalisglykosider:	Förstärkt glykosideffekter på grund av kaliumbrist
Saluretika:	Ytterligare kaliumutsöndring
Antidiabetika:	Minskad blodglukossänkning
Kumarinderivat:	Ökad eller minskad antikoagulatorisk effekt. Dosjustering är nödvändig vid samtidig administrering.
Efedrin:	Minskad kortikosteroideffekt
Rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater, primidon och andra läkemedel som inducerar CYP3A4:	Minskad kortikosteroideffekt
Ketokonazol, itraconazol, ritonavir, kobicistat, makrolidantibiotika och andra läkemedel som hämmar CYP3A4:	Under samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive produkter innehållande kobicistat kan en ökad risk för systemiska biverkningar förväntas. Sådana kombinationer ska undvikas såvida inte den möjliga nyttan för patienten uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroiderna, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska kortikosteroideffekter.
Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel/antireumatiska medel (t.ex. salicylater och indometacin):	Ökad gastrointestinal sårbildning och ökad blödningsrisk
Preventivmedel innehållande östrogen:	Förhöjd kortikosteroideffekt
Prazikvantel:	Eventuellt minskade nivåer av prazikvantel i blodet
ACE-hämmare:	Ökad risk för debut av blodtrycksfall
Klorokin, hydroxiklorokin, meflokin:	Ökad risk för debut av myopati, kardiomyopati

Somatropin:	Minskad somatropineffekt vid långtidsbehandling
Laxermedel:	Ökad kaliumförlust
Atropin, andra antikolinergika:	Ytterligare ökning i intraokulärt tryck inte uteslutet
Icke-depolariserande muskelavslappnande medel:	Muskelavslappning kan bli mer långvarig
Immunhämmande medel (ciklosporin):	Ökad infektionskänslighet och förvärring eller manifestation av latenta infektioner. Med ciklosporin finns en ytterligare ökad risk för cerebrala krampanfall
Bupropion:	Samtidig administrering av systemiska glukokortikoider kan öka risken för krampanfall
Fluorokinoloner:	Ökad risk för sensjukdomar, tendinit och senruptur

Påverkan på diagnostiska tester:

Hudreaktioner vid allergentester kan hämmas.

Protirelin: Reducerad TSH-ökning kan observeras vid administrering av protirelin.

Om glukokortikoider ges 8 veckor före eller upp till 2 veckor efter aktiv immunisering kan en minskad eller utebliven immunisering förväntas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dexametason passerar placentan. Under graviditet, särskilt under den första trimestern, ska dexametason endast användas efter en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet. Dexalce ska endast användas under graviditet i livshotande situationer. Vid långtidsbehandling med glukokortikoider under graviditet kan tillväxtstörningar inte uteslutas. Administrering av kortikosteroider till dräktiga djur kan orsaka fostermissbildningar, inklusive gomsplatt, intrauterin tillväxthämning och påverkan på hjärnans tillväxt och utveckling. Det finns inte något som tyder på att kortikosteroider ökar incidensen av medfödda missbildningar, såsom läpp- eller gomsplatt hos människa. Se även avsnitt 5.3. Om glukokortikoider ges till modern i slutet av graviditeten finns en risk för atrofi av binjurebarken hos fostret, vilket kan nödvändiggöra en gradvis minskande ersättningsbehandling hos det nyfödda barnet. 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

Glukokortikoider utsöndras i bröstmjolk. Inga skadliga effekter på spädbarnet har hittills rapporterats. Under amning ska dock glukokortikoider endast användas på strikt indikation. Vid behov av högre doser på grund av sjukdomen ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Risken för biverkningar är låg vid korttidsbehandling med dexametason. Man måste dock vara vaksam på gastrointestinala sår (ofta stressrelaterade) vilket, till följd av kortikosteroidbehandlingen, kan ge upphov till ett fåtal symtom, samt tecken på minskad glukostolerans och nedsatt motståndskraft mot infektioner.

Särskild vid långtidsbehandling (längre än cirka 2 veckor) kan biverkningar av glukokortikoider

förekomma, vilket, som en kraftig hormonell effekt, liknar Cushings syndrom.

Följande biverkningar, som i hög grad beror på dos och behandlingstid och vars frekvens därmed inte är känd (kan inte beräknas från tillgängliga data), kan förekomma:

Infektioner och infestationer

Maskering av infektioner, manifestation, proliferation eller reaktivering av infektioner (bakterie-, virus-, svamp- eller parasitinfektioner och andra opportunistiska infektioner), aktivering av springmaskinfektion (se avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet

Bloddyskrasi (måttlig leukocytos, lymfocytopeni, eosinopeni, polycytemi).

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner (t.ex. hudutslag), allvarliga anafylaktiska reaktioner såsom arytmi, bronkospasm, hypo- eller hypertension, cirkulationssvikt, hjärtstillestånd, nedsatt immunförsvar.

Endokrina systemet

Cushings syndrom (t.ex. fullmånansikte, fetma på bålén), inaktivering eller atrofi av binjurebark.

Metabolism och nutrition

Natriumretention med ödembildning, ökad kaliumutsöndring (varning: arytmier), viktökning, minskad glukostolerans, diabetes mellitus, ökad aptit, hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi.

Psykiska störningar

Psykos, depression, irritabilitet, eufori, sömnstörningar, labilitet, ångest, mani, hallucinationer, självmordstankar.

Centrala och perifera nervsystemet

Benign intrakraniell tryckökning (pseudotumor cerebri), manifestation av latent epilepsi och ökad anfallskänslighet i fall av manifest epilepsi.

Ögon

Förhöjt intraokulärt tryck (glaukom), linsopacitet (katarakt). Försämring av symtom i samband med hornhinnesår, ökad förekomst av virus-, svamp- och bakterieinfektioner i ögat, förvärrad bakteriell inflammation i hornhinnan, ptos, mydriasis, kemos, iatrogen perforation av ögonvita, korioretinopati. I mycket sällsynta fall, reversibel exoftalmus (se även avsnitt 4.4).

Hjärtat

Hypertrofisk kardiomyopati hos för tidigt födda spädbarn (se avsnitt 4.4).

Blodkärl

Hypertension, ökad risk för ateroskleros och trombos, kärlinflammation (vaskulit, även som utsättningssymtom efter långtidsbehandling), kapillärskörhet.

Magtarmkanalen

Magbesvär, aktivering och utveckling av magsår eller tolvfingertarmsår, bukspottkörtelinflammation (hos predisponerade patienter, t.ex. på grund av alkoholism), gastrointestinal blödning, risk för perforation vid ulcerös kolit.

Hud och subkutan vävnad

Hudbristningar (striae rubra), hudförtunning (hudatrofi), små blödningar under huden (petekier), blåmärken (ekkymos), steroidakne, perioral dermatit, telangiectasi, hypertrikos, förändrad hudpigmentering.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Muskelsvaghet, muskelsvinn (atrofi), myopati, sensjukdomar, tendonit, senruptur, osteoporos, aseptisk

osteonekros, försenad tillväxt hos barn, epidural lipomatos.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Onormal utsöndring av könshormoner (amenorré, hirsutism, impotens).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Fördröjd sårläkning.

Lokal användning: Lokal irritation och tecken på intolerans är möjliga (värmekänsla, långvarig smärta), särskilt vid okulär användning. Utveckling av hudatrofi och subkutan vävnadsatrofi vid injektionsstället kan inte uteslutas om kortikosteroider inte injiceras med försiktighet i ledhålan.

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

Det finns inga kända fall av akut förgiftning med dexametason. Vid överdosering förväntas intensifiering av biverkningar (se avsnitt 4.8), särskilt sådana som är relaterade till det endokrina systemet, metabolism och elektrolytbalansen. Det finns ingen känd antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kortikosteroider för systemiskt bruk, kortikosteroider för systemiskt bruk, monopreparationer, glukokortikoider, ATC-kod: H02AB02

Dexametason är en monofluorerad glukokortikoid med uttalade antiallergiska, antiinflammatoriska och membranstabiliserande egenskaper och som även påverkar kolhydrat-, protein- och lipidmetabolismen.

Med en biologisk halveringstid på över 36 timmar tillhör dexametason de mycket långverkande glukokortikoiderna. På grund av dess långa verkningsstid kan dexametason ansamlas och orsaka överdosering när det ges dagligen.

Dexametason har en glukokortikoid effekt cirka 7,5 gånger starkare än prednisolon och prednison och jämfört med hydrokortison är det 30 gånger starkare. Det har ingen mineralokortikoid verkan.

Glukokortikoider såsom dexametason utöver sin biologiska effekt genom att aktivera transkription av kortikosteroid-känsliga gener. De antiinflammatoriska, immunhämmande och antiproliferativa effekterna induceras av faktorer såsom minskad bildning, frisättning och verkan av inflammatoriska mediatorer och genom hämning av inflammatoriska cellers särskilda funktioner och deras vandrings. Dessutom motverkar kortikosteroider eventuellt effekten av sensibiliserade T-lymfocyter och makrofager på målceller.

Behandling av COVID-19

RECOVERY-prövningen (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY)¹ är en prövarinitierad, individuellt randomiserad, kontrollerad, öppen prövning med en adaptiv plattform för att utvärdera effekten av möjliga behandlingar hos patienter inlagda på sjukhus med COVID-19.

Prövningen genomfördes vid 176 sjukhus i Förenade kungariket.

6425 patienter randomiserades till att få antingen dexametason (2104 patienter) eller enbart standardbehandling (4321 patienter). 89 % av patienterna hade laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion.

Vid randomisering fick 16 % av patienterna invasiv respiratorbehandling eller extrakorporeal membransyresättning, 60 % fick enbart syrgasbehandling (med eller utan invasiv respiratorbehandling) och 24 % fick ingen av dessa behandlingar.

Patienternas genomsnittliga ålder var 66,1+/-15,7 år. 36 % av patienterna var kvinnor 24 % av patienterna hade historia av diabetes, 27 % av hjärtsjukdom och 21 % på kronisk lungsjukdom.

Primärt effektmått

Dödlighet efter 28 dagar var signifikant lägre i dexametasongruppen jämfört med gruppen som fick standardbehandling, med dödsfall rapporterade för 482 av 2104 patienter (22,9 %) respektive 1110 av 4321 patienter (25,7 %) (frekvenskvot [rate ratio], 0,83; 95 % konfidensintervall [KI], 0,75 till 0,93; $P < 0,001$).

I dexametasongruppen var dödstalet lägre jämfört med gruppen som fick standardbehandling bland patienter som fick invasiv respiratorbehandling (29,3 % vs. 41,4 %; frekvenskvot, 0,64; 95 % KI, 0,51 till 0,81) och hos de som fick extra syrgas utan invasiv respiratorbehandling (23,3 % vs. 26,2 %; frekvenskvot, 0,82; 95 % KI, 0,72 till 0,94).

Ingen tydlig effekt av dexametason bland patienter som inte fick någon andningshjälp vid randomisering (17,8 % vs. 14,0 %, frekvenskvot, 1,19; 95 % KI, 0,91 till 1,55).

Sekundära effektmått

Patienterna i dexametasongruppen hade kortare sjukhusinläggning än de i gruppen som fick standardbehandling (median, 12 dagar jämfört med 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).

I linje med det primära effektmåttet sågs den största effekten på utskrivning inom 28 dagar bland patienter som fick invasiv respiratorbehandling vid randomisering (frekvenskvot, 1,48; 95 % KI 1,16 till 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).

¹ www.recoverytrial.net

Resultat	Dexametason (N=2104)	Standardbehandling (N=4321)	Frekvenskvot eller riskkvot (95 % KI) *
	antal/totalt antal patienter (%)		
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 respiratorbehandling eller död†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invasiv respiratorbehandling	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)

* Frekvenskvoter har åldersjusterats avseende resultat för 28-dagarsmortalitet samt sjukhusutskrivning. Riskkvoter har åldersjusterats avseende resultat för behandling med invasiv respiratorbehandling eller död samt dess undergrupper.

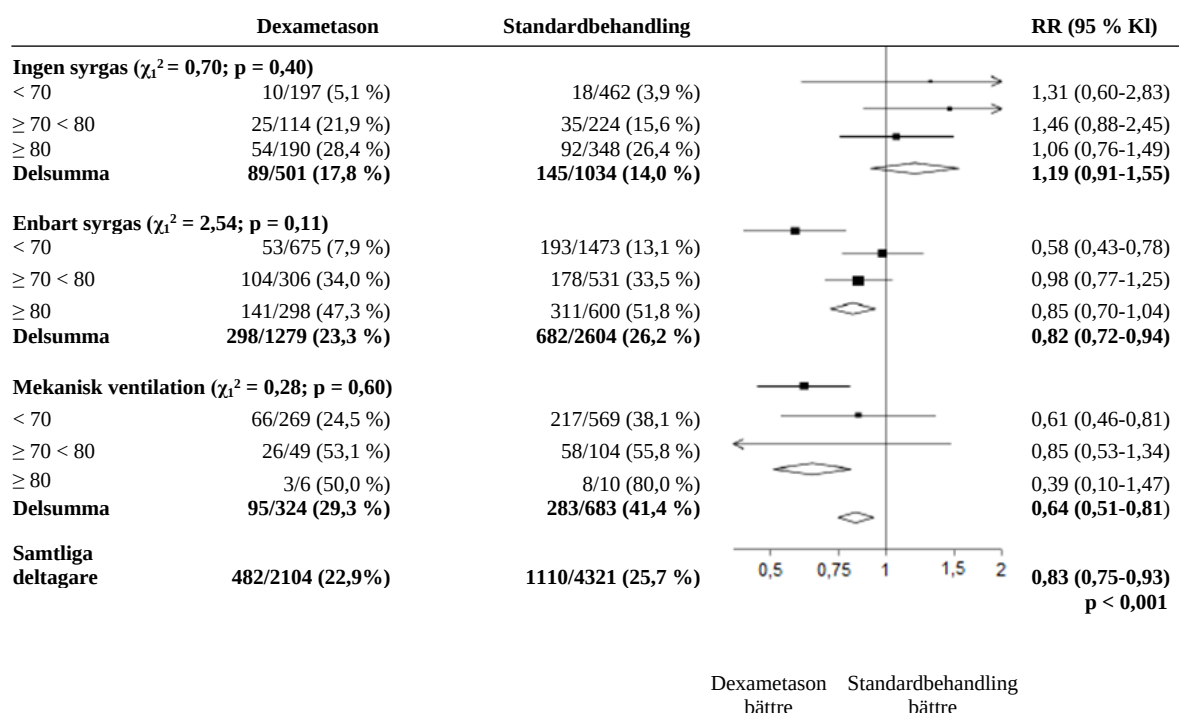
† Patienter som fick invasiv respiratorbehandling vid randomisering är exkluderade från denna kategori.

Säkerhet

Fyra allvarliga biverkningar (Serious Adverse Events (SAEs)) var relaterade till studiebehandlingen: två allvarliga biverkningar i form av hyperglykemi, en allvarlig biverkning med steroidinducerad psykos, och en allvarlig biverkning med blödning från övre magtarmkanalen. Samtliga biverkningar upphörde.

Subgruppsanalyser

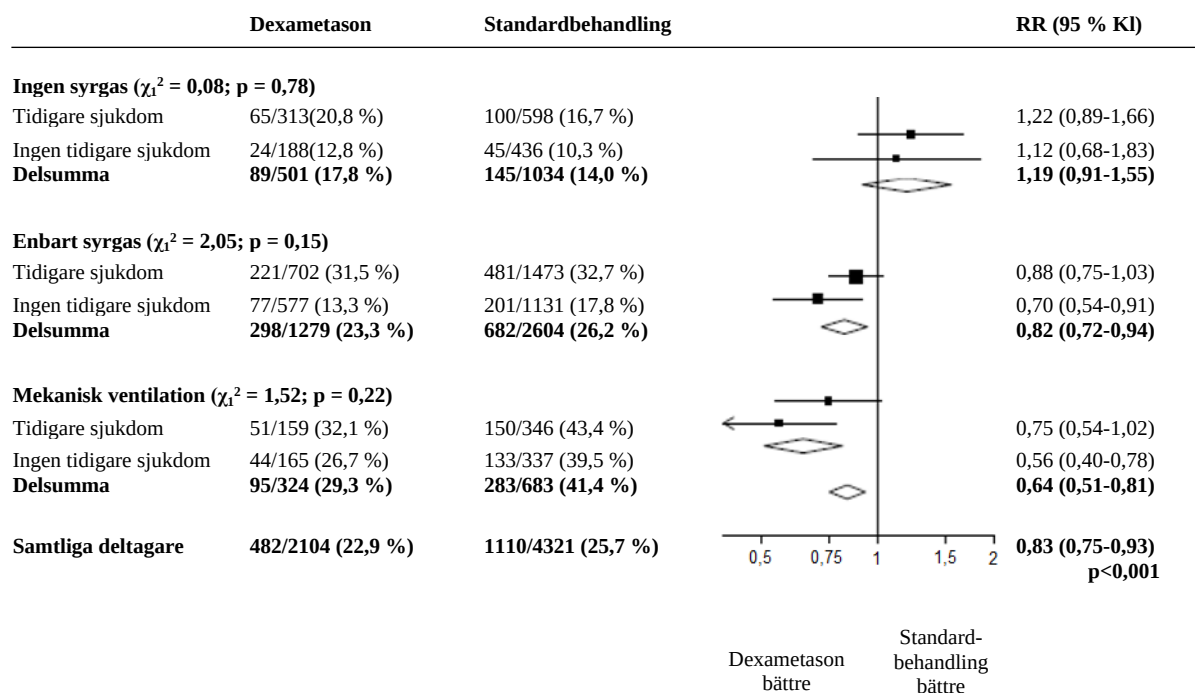
Effekt av DEXAMETASON på 28-dagarsmortalitet, uppdelat efter erhållen andningshjälp vid randomiseringstillfället²



Effekt DEXAMETASON på 28-dagarsmortalitet, uppdelat efter erhållen andningshjälp vid

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>)

randomiseringstillfället samt kronisk sjukdom i anamnesen³



5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Dexametason är bundet till plasmaprotein, främst till albumin, på ett dosberoende vis. Vid mycket höga koncentrationer är den största fraktionen fritt tillgängligt i blodet, dvs. inte bundet till protein. Vid hypoalbuminemi ökar fraktionen av obunden (aktiv) kortikosteroid.

Genomtränglighet till cerebrospinalvätska (CSF)

Hos människa uppnås maximala koncentrationerna av dexametason i cerebrospinalvätska fyra timmar efter intravenös administrering av radioaktivt märkt dexametason och uppgår till cirka 1/6 av koncentrationen som uppmäts i plasma vid samma tidpunkt.

Överföring till placenta

Liksom alla glukokortikoider kan dexametason passera placentabarriären men, till skillnad mot de flesta andra kortikosteroider, metaboliseras det inte.

Utsöndring i bröstmjöl

Inga data om dexametason finns tillgängliga. Glukokortikoider utsöndras i små mängder bröstmjöl. Spädbarnets exponeringen är i allmänhet mindre än 1/100 av den systematiskt tillgängliga dosen hos den ammande modern. Amning ska dock avbrytas vid användning av högre doser eller vid långtidsbehandling.

Metabolism

Efter intravenös injektion av dexametasonfosfat sker klyvning av estern mycket snabbt. Maximala koncentrationer av den fria alkoholformen av dexametason uppmäts efter 10 minuter. Den metaboliseras delvis genom konjugering med glukuronsyra eller svavelsyra i levern med efterföljande utsöndring främst via njurarna.

Eliminering

Hos vuxna människor är genomsnittlig halveringstid för eliminering av dexametason i serum $4,1 \pm 1,3$ timmar. Dexametason elimineras främst via njurarna i urinen som den fria alkoholformen av

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>)

dexametason. Njurskada påverkar inte elimineringen av dexametason i någon betydande utsträckning. Vid allvarlig leversjukdom, t.ex. hepatit, levercirros samt under graviditet och östrogenbehandling, förlängs halveringstiden för eliminering av glukokortikoider.

Hos människa utsöndras dexametasonfosfat främst som dexametason. I mindre utsträckning hydrogeneras eller hydroxyleras molekylerna, vilket resulterar i de huvudsakliga metaboliterna hydroxi-6-dexametason och dihydro-20-dexametason. Hos människa är 30-40 % av den mängd som utsöndras i urinen bundet till glukuronsyra eller svavelsyra.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

LD₅₀ för dexametason i mus och råttor inom de första 7 dagarna efter en oral engångsdos är 16 g/kg kroppsvikt respektive 3 g/kg kroppsvikt. Efter en subkutan engångsdos är LD₅₀ i mus mer än 700 mg/kg kroppsvikt och ungefär 120 mg/kg kroppsvikt i råttor inom de första 7 dagarna. Under en period på 21 dagar minskar dessa nivåer, 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. Det finns inga kända kortikoid-inducerade förgiftningar. Långtidsbehandling med doser över 1,5 mg/dag förväntas ge signifikanta biverkningar (se avsnitt 4.8).

Mutagen och karcinogen potential

I studier av glukokortikoider ses inga tecken på kliniskt relevanta genotoxiska egenskaper.

Reproduktionstoxicitet

I djurstudier observerades gomspalt 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

Kreatinin

Natriumcitrat (för pH-justering)

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter ampullens öppnande: Efter öppnande ska läkemedlet användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 48 timmar vid 25 °C (skyddat mot ljus) och vid 2-8 °C. Ur mikrobiologiskt perspektiv ska det utspädda läkemedlet användas direkt. Om den utspädda lösningen inte används direkt är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädningen har skett under

kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter ampullens öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsvätskan levereras i 1 ml eller 2 ml ampuller av klart, färglöst typ I-glas med en brytpunkt.

Ampullerna är märkta med en särskilt färgkodad ring.

Ampullerna är förpackade i inlägg. Inläggen är förpackade i ytterkartonger.

Förpackningsstorlekar:

3, 10, 25, 50 eller 100 ampuller à 1 ml

5, 10, 25, 50 eller 100 ampuller à 2 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Efter öppnande ska läkemedlet användas omgående. Oanvänt innehåll ska kastas.

Läkemedlet ska okulärbesiktigas före användning. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

Dexalcex injektions-/infusionsvätska, lösning administreras företräddelsevis som en direkt intravenös injektion eller som en injektion i infusionsslangen. Injektionsvätskan kan dock blandas med följande infusionslösningar (250 ml och 500 ml):

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

När infusionsvätskor kombineras måste tillverkarens information om respektive infusionslösning, inklusive data om blandbarhet, kontraindikationer, biverkningar och interaktioner, beaktas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

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

Tfn: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61418

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-12-21

Datum för förnyat godkännande: 2026-09-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-28