

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dexamethasone Fresenius Kabi 4 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 4,37 mg dexametasonnatriumfosfat motsvarande 4 mg dexametasonfosfat eller 3,3 mg dexametason.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 1 ml ampull innehåller 3,2 mg natrium (som natriumcitrat och dinatriumedetat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Injektions-/infusionsvätskan är en klar, färglös lösning, fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Systemisk administrering:

- cerebralt ödem orsakat av hjärntumör, neurokirurgiska ingrepp, hjärnabscess, bakteriell meningit (t.ex. vid tuberkulos, tyfoidfeber och brucellos)
- multitraumatisk chock/profylax mot posttraumatisk chocklunga (ARDS, acute respiratory distress syndrome)
- svår akut astmaattack
- initial parenteral behandling av omfattande, akuta, allvarliga hudsjukdomar som erythrodermi, pemfigus vulgaris eller akut eksem
- initial parenteral behandling av autoimmuna sjukdomar såsom systemisk lupus erythematosus (särskilt visceral former)
- kortvarig adjuvant behandling under akuta episoder eller exacerbationer av reumatiska sjukdomar
- palliativ behandling av maligna tumörer
- profylax och behandling av postoperativa eller cytostatikainducerade kräkningar, som en del av antiemetisk behandling
- Dexamethasone Fresenius Kabi är indicerat för 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 administrering:

- Intraartikulär injektion; ihållande inflammation i en eller några leder efter generell behandling av kronisk inflammatorisk ledsjukdom, aktiv osteoartros, akuta former av adhesiv kapsulit i axelled (periartropati humeroscapularis)
- Infiltrationsbehandling (endast vid strikt indikation): icke-bakteriell tendovaginit och bursit, periartropati och insertionstendinopati.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosering beror på sjukdomens art och svårighetsgrad samt patientens individuella behandlingssvar. I allmänhet ges relativt höga initiala doser, och de bör vara signifikant högre vid akuta svåra tillstånd än vid kroniska sjukdomar.

Om inget annat har förskrivits gäller följande doseringsrekommendationer:

Systemisk administrering:

- Cerebralt ödem:
Vuxna: Initial dos och behandlingstid är beroende av orsak och svårighetsgrad, 8-10 mg (upp till 80 mg) intravenöst följt av 16-24 mg (upp till 48 mg)/dag intravenöst, uppdelat på 3-4 (6) enskilda doser under 4-8 dagar. En längre tids behandling med Dexamethasone Fresenius Kabi i lägre dos kan behövas vid strålbehandling och vid konservativ behandling av inoperabla hjärntumörer.
- Cerebralt ödem orsakad av bakteriell meningit: 0,15 mg/kg kroppsvikt var 6:e timme under 4 dagar, barn 0,4 mg/ml kroppsvikt var 12:e timme under 2 dagar; påbörjas innan första dosen av antibiotika ges. Allvarliga fall, toxiska tillstånd (t.ex. turberkulos, tyfoidfeber; endast med samtidig antiinfektiv behandling): 4-20 mg/dag intravenöst i enstaka fall (t.ex. tyfoidfeber) initialt upp till 200 mg.
Officiella riktlinjer för behandling med kortikosteroider bör beaktas för adekvat hantering av infektionssjukdomar.
- Post-traumatisk chock/profylax mot posttraumatisk chocklunga (ARDS) initialt 40-100 mg (barn 40 mg) intravenöst, en upprepad dos efter 12 timmar eller 16-40 mg var 6:e timme under 2-3 dagar.
- Svår akut astmaattack: Vuxna: Så tidigt som möjligt ges 8-20 mg intravenöst.
Barn: 0,15 -0,3 mg/kg kroppsvikt intravenöst. Vid behov upprepas doseringen, baserat på individuellt behandlingssvar och det kliniska behovet.
- Akuta hudsjukdomar: Beroende av sjukdomens art och omfattning är den dagliga dosen 8-40 mg intravenöst, i svåra fall upp till 100 mg. Därefter behandling med minskande doser.
- Aktiv fas av systemiska reumatiska sjukdomar: systemisk lupus erythematosus 6-16 mg/dag.
- Aktiv reumatoid artrit med svårt progressivt förlopp: vid snabbt destruktiva former, 12-16 mg/dag. Med extraartikulära manifestationer 6-12 mg/dag.
- Palliativ behandling av maligna tumörer: initialt 8-16 mg/dag, vid förlängd behandling 4-12 mg/dag.
- Profylax och behandling av kräkningar inducerat av cytostatika som en del av en antiemetisk behandling: 8-20 mg intravenöst före kemoterapi, sedan 4-8 mg/dag en till två gånger dagligen under 2-3 dagar enligt behov (måttligt emetogen kemoterapi), eller upp till 3-4 dagar (högemetogen kemoterapi).
- Profylax och behandling av postoperativ kräkning: engångsdos på 4- 8 mg intravenöst innan operation; barn över 2 år: 0,15 mg/kg kroppsvikt (maximalt upp till 8 mg).
- Behandling av covid-19: Vuxna patienter 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 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.

Lokal administrering:

Behandling med lokal infiltration och injektioner utförs vanligen med 4-8 mg; 2 mg dexametasonnatriumfosfat är tillräckligt vid injektion i små leder.

Administeringssätt

Dexamethasone Fresenius Kabi administreras som en långsam (under 2-3 minuter) intravenös injektion, eller infusion, men kan också administreras intramuskulärt vid problem med tillgång till lämpliga vener om blodcirkulationen är tillräcklig. Dexamethasone Fresenius Kabi kan också administreras genom infiltration och genom intraartikulär injektion. Behandlingstid avgörs av indikationen.

Vid hypotyreos eller levercirros kan lägre doser vara tillräckligt eller så kan dosreduktion vara nödvändigt.

Administrering av intraartikulära injektioner ska beaktas som ett öppet ingrepp i en led och ska utföras under strikt aseptiska förhållanden. En enda intraartikulär injektion är normalt tillräckligt för effektiv symptomlindring. Om en ytterligare injektion är nödvändigt, bör den inte administreras tidigare än efter 3-4 veckor. Antal injektioner per led bör begränsas till 3-4 stycken. En medicinsk undersökning av leden är nödvändig, särskilt efter upprepade injektioner.

Infiltrationsbehandling: Dexamethasone Fresenius Kabi bör injiceras i området med störst smärta eller i senfästet. Särskild försiktighet bör iaktas för att förhindra injektion direkt i senan. Injektioner med korta intervall bör undvikas och strikt aseptisk teknik rekommenderas.

Om höga doser krävs vid ett behandlingstillfälle bör dexametasonläkemedel med högre styrka per volym övervägas.

Kontroll före användning

Endast klara lösningar ska användas. Innehållet i ampullen är avsett för engångsbruk. Eventuell kvarvarande injektions-/infusionsvätska, lösning ska kasseras.

Se avsnitt 6.6 för information om kompatibilitet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Systemisk svampinfektion, såvida inte specifik behandling riktad mot infektion ges.

Intraartikulära injektioner är kontraindicerade vid följande situationer:

- infektioner i eller mycket nära leden som ska behandlas
- bakteriell artrit
- instabilitet i leden som ska behandlas
- blödningsstörningar (spontana eller på grund av behandling med antikoagulantia)
- periartikulär förkalkning
- avaskulär osteonekros
- senruptur
- neurogen artropati (Charcot-led)

Infiltrationsbehandling är kontraindicerat om det finns en infektion i administreringsområdet såvida inte riktad behandling mot infektion ges.

4.4 Varningar och försiktighet

Anafylaktiska reaktioner

Allvarliga anafylaktiska reaktioner kan förekomma.

Enstaka fall av allvarlig anafylaktisk reaktion med cirkulatorisk kollaps, hjärtstillestånd, arytmier, bronkospasm och/eller hypotoni eller hypertoni har observerats vid användning av Dexamethasone Fresenius Kabi.

Infektioner, infestationer och vaccinationer

På grund av immunsuppression kan behandling med Dexamethasone Fresenius Kabi 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 återaktiveras.

Vissa virussjukdomar (vattkoppor, mässling) kan få ett allvarligare förlopp hos patienter som behandlas med glukokortikoider. Immunsupprimerade patienter utan tidigare infektion med vattkoppor eller mässling är särskilt i riskzonen. Om dessa patienter, under tiden de behandlas med Dexamethasone Fresenius Kabi, har kontakt med personer som är infekterade med vattkoppor eller mässling skall preventiv behandling inledas om det behövs.

Vaccinering med avdödat vaccin är i allmänhet möjligt. Det bör observeras att kortikosteroider i höga doser kan försämra immunsvaret och därmed försvaga effekten av vaccinet.

Behandling med dexametason bör endast ges när det är absolut nödvändigt och vid behov med ytterligare riktad antiinfektiös behandling, vid följande sjukdomar:

- akuta virusinfektioner (hepatit B, herpes zoster, herpes simplex, 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 (dvärgtrådmaskinfektion), 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.

COVID-19

Behandling med systemiska kortikosteroider ska inte avbrytas hos patienter med covid-19 som redan behandlas med systemiska (orala) kortikosteroider av andra skäl (t.ex. patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom), men som inte behöver kompletterande syrgas.

Synstörning och ögonsjukdomar

Vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider kan synstörningar uppstå. Om en patient uppvisar symtom såsom dimsyn eller andra synstörningar ska man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Behandling ska endast ges när det är absolut nödvändigt och vid behov bör ytterligare riktad behandling ges vid:

- Trångvinkelglaukom och öppenvinkelglaukom: oftalmologisk övervakning och lämplig behandling rekommenderas.

- Hornhinnesår och hornhinneskador: oftalmologisk övervakning och lämplig behandling rekommenderas.

Kardiovaskulära sjukdomar

På grund av risken för försämring av tillståndet måste patienter med svår hjärtinsufficiens övervakas noga.

Regelbundna blodtryckskontroller är nödvändiga under behandling med Dexamethasone Fresenius Kabi, särskilt när högre doser administreras och hos patienter med svårkontrollerat högt blodtryck.

Bradykardi kan förekomma hos patienter som behandlas med höga doser dexametason.

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.

Störningar i magtarmkanalen

På grund av den ökade risken för tarmperforation ska Dexamethasone Fresenius Kabi endast användas om akut indicerat och under lämplig övervakning vid följande tillstånd:

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

Behandling ska endast ges om absolut nödvändigt och vid behov ska ytterligare specifik behandling mot magsår ges.

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

Diabetes

Ett ökat behov av insulin eller orala antidiabetika ska beaktas när Dexamethasone Fresenius Kabi ges till diabetiker.

Behandling ska endast ges om absolut nödvändigt och vid behov ska ytterligare specifik behandling ges mot svårkontrollerad diabetes mellitus.

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 vid behandling med Dexamethasone Fresenius Kabi.

Kalium

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

Exacerbation eller återfall av underliggande sjukdom och akut binjurebarksvikt.

Abrupt 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.

Tumörlyssyndrom

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

Leder

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.

Osteoporos

Behandling ska endast ges om det anses absolut nödvändigt, och vid behov ges specifik tilläggsbehandling

Psykiska störningar

Behandling ska endast ges om det anses absolut nödvändigt, och vid behov ges specifik tilläggsbehandling för psykisk sjukdom (även tidigare psykisk sjukdom), inklusive suicidalitet. Neurologisk och psykiatrisk övervakning av patienten rekommenderas.

Övrigt

Intravenös administrering ska vara en långsam (under 2-3 minuter) injektion då biverkningar som obehagligt stickande eller parastesi kan uppkomma om injektionen ges för snabbt.

Dexamethasone Fresenius Kabi är för kortvarig användning. Vid felaktig användning under en längre period bör ytterligare varningar och försiktighetsåtgärder som beskrivs för långvarig behandling med glukokortikoidläkemedel beaktas.

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

Om särskilda situationer med fysisk stress (t.ex. olycka, kirurgi, förlossning) inträffar under behandling med Dexamethasone Fresenius Kabi kan en tillfällig doshöjning kan vara nödvändig.

Lokal oftalmologisk användning

Cushings syndrom och/eller binjuresuppression kan inträffa efter systemiskt upptag av oftalmiskt dexametason under intensiv eller långvarig behandling hos predisponerade patienter, inklusive barn och patienter som behandlas med CYP3A4-hämmare (inklusive ritonavir och kobicistat). I dessa fall bör behandlingen gradvis utsättas.

Barn och ungdomar

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.

Under tillväxtfasen hos barn ska Dexamethasone Fresenius Kabi endast ges efter noggrann bedömning av nytta och risker.

Äldre patienter

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

Viktig information gällande vissa innehållsämnena

Detta läkemedel innehåller 3,2 mg natrium per ml, motsvarande 0,16 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Östrogener (tex orala kontraceptiva medel): Östrogener kan förlänga halveringstiden av glukokortikoider och därigenom öka dess effekt.

Läkemedel som inducerar CYP3A4, såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater och primidon: Effekten av kortikosteroider kan minska.

CYP3A4-hämmare (inklusive ketokonazol, itraconazol, ritonavir och kobicistat)

Dessa läkemedel kan minska clearance av dexametason, vilket kan leda till en ökad effekt och binjurebarkssuppression/Cushings syndrom. Kombinationen bör undvikas om inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar. I detta fall bör patienter övervakas med avseende på systemiska kortikosteroideffekter.

Efedrin: Metabolismen av glukokortikoider kan öka och därmed minska den farmakologiska effekten.

ACE-hämmare: Ökad risk för ändringar i antalet blodkroppar.

Hjärtglykosider: Effekten av glykosider kan öka på grund av kaliumbrist.

Saluretika/laxermedel: Utsöndringen av kalium kan öka.

Antidiabetesmedel: Den hypoglykemiska effekten kan minska

Kumarinantikoagulantia: Den antikoagulerande effekten kan minska eller öka. Dosen av antikoagulantia kan behöva justeras vid samtidig användning.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), salicylater och indometacin: Risken för gastrointestinal ulceration och blödning ökar.

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel: Den muskelavslappnande effekten kan förlängas.

Atropin, andra antikolinergika Vid samtidig användning kan det uppstå ytterligare ökning av det intraokulära trycket.

Praziquantel: Kortikosteroider kan orsaka en sänkning av praziquantelkoncentrationen i blodet.

Klorokin, hydroxiklorokin, meflokin: Det finns en ökad risk för uppkomst av myopati, kardiomyopati.

Protirelin: Ökningen av TSH vid administrering av protirelin kan reduceras.

Immunosuppressiva substanser: Ökad känslighet för infektioner och eventuell försämring eller manifestering av latent infektion. Dessutom gäller för cyklosporin: Ökade blodnivåer av cyklosporin: Det finns en ökad risk för krampanfall.

Fluorokinoloner: Fluorokinoloner kan öka risken för senproblem.

Effekter på undersökningsmetoder: hudreaktioner vid allergitest kan minska

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dexametason passerar placentan. Under graviditet, särskilt under den första trimestern, ska

dexametason endast ges efter noggrann nytta-riskbedömning.

Tillväxtavvikelse hos fostret kan inte uteslutas vid långvarig användning av glukokortikoider under graviditet

Administrering av kortikosteroider till djur under dräktighetstiden kan orsaka abnormiteter under fosterutvecklingen, vilket inkluderar gompalt, fördröjd intrauterin tillväxt samt effekter på hjärnans tillväxt och utveckling. Det finns ingen data som visar att behandling med kortikosteroider resulterar i ökad incidens av kongenitala abnormiteter såsom gom- och läppspalt hos människor, se även avsnitt 5.3.

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 kurs med kortikosteroider, inklusive dexametason, till kvinnor som riskerar att föda under den sena prematura perioden.

Amning

Dexametason utsöndras i bröstmjölk. Det finns inga kända fallrapporter där spädbarn har kommit till skada. Det rekommenderas dock att läkemedlet 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

Det finns ingen indikation att Dexamethasone Fresenius Kabi påverkar förmågan att aktivt delta i vägtrafik eller vid användning av maskiner; det samma gäller för arbete i farlig miljö.

4.8 Biverkningar

Risken för biverkningar är låg vid kortvarig behandling med dexametason, med undantag för parenteral högdosbehandling, där förändringar i elektrolyter, uppkomst av ödem, möjlig ökning av blodtryck, hjärtstillestånd, hjärtrytmrubbningar eller krampanfall kan inträffa och även kliniska tecken på infektion kan observeras under korttidsbehandling.

Man bör vara uppmärksam på risken för magtarmsår som ofta är stressrelaterade och som kan vara relativt asymtomatiska under kortikosteroidbehandling och en minskning av glukostoleransen.

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 och exacerbation av virala infektioner, svampinfektioner, parasitinfektioner, bakteriella och opportunistiska infektioner, aktivering av strongyloidiasis (se avsnitt 4.4.)

Blodet och lymfsystemet:

Måttlig leukocytos, lymfocytopeni, eosinopeni, polycytemi.

Immunsystemet:

Överkänslighetsreaktioner (t.ex. läkemedelsorsakat eksem), svåra anafylaktiska reaktioner såsom arrytmier, bronkospasm, hypo- och hypertoni, cirkulatorisk kollaps, hjärtstillestånd, försvagat immunsystem.

Hjärtat:

Okänd frekvens: Hypertrofisk kardiomyopati hos prematurt födda barn (se avsnitt 4.4.)

Endokrina systemet:

Cushings syndrom (typiska symtom: månformat ansikte, fetma på överkroppen, plethora), binjuresuppression (se avsnitt 4.4).

Metabolism och nutrition:

Natriumretention med ödem, ökad utsöndring av kalium (risk för arrytmier), viktökning, minskad glukostolerans, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi, ökad aptit.

Psykiska störningar:

Depression, irritabilitet, eufori, ökade drifter, psykoser, mani, hallucinationer, emotionell labilitet, ångest, sömnbesvär, suicidalitet.

Centrala och perifera nervsystemet:

Pseudotumor cerebri, manifestation av latent epilepsi, ökad benägenhet för krampanfall vid manifest epilepsi.

Ögon:

Katarakt, speciellt med bakre subkapsulär grumling, glaukom, försämring av symtom i samband med hornhinnesår, ökad förekomst av virus-, svamp- och bakterieinfektioner i ögat, försämring av bakteriella infektioner i hornhinnan, ptos, mydriasis, chemosis, iatrogen perforering av senhinnan, korioretinopati. I ovanliga fall, reversibelt exoftalmos (se även avsnitt 4.4.).

Blodkärl:

Hypertoni, ökad risk för ateroskleros och trombos, vaskulit (även som utsättningssyndrom efter långvarig behandling), skörare kapillärer.

Magtarmkanalen:

Gastrointestinala sår, gastrointestinal blödning, pankreatit, magobehag, hicka.

Hud och subkutan vävnad:

Striae rubra, atrofi, telangiectasi, petekier, blåmärken, hypertrikos, steroidinducerad akne, rosacea-liknande (perioral) dermatit, förändringar i hudpigmentering.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Myopati, muskelatrofi och svaghet, osteoporos (dosberoende, även vid korttidsadministrering), aseptisk bennekros, senproblem, tendinit, senruptur, epidural lipomatos, tillväxthämning hos barn.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Rubbningar i utsöndring av könshormon (med följande oregelbundna menstruationer upp till amenorré, hirsutism, impotens).

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

Fördröjd sårläkning.

Lokal administrering:

Lokal irritation och intoleransreaktioner är möjliga (värmekänsla, förlängd smärta), särskilt vid oftalmologisk användning. Hudatrofi och atrofi av subkutan vävnad vid injektionsstället kan inte uteslutas om kortikoider inte noggrant injiceras 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

4.9 Överdoser

Symtom

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kortikosteroider för systemiskt bruk. Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB02

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

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 vandring. Dessutom motverkar kortikosteroider eventuellt effekten av sensibiliserade T-lymfocyter och makrofager på målceller.

Om långvarig kortikoidmedicinering är nödvändig måste den möjliga induktionen av övergående binjursufficiens beaktas. Hämning av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln beror delvis på enskilda faktorer.

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

¹ www.recoverytrial.net

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).

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 % KI)*
<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.

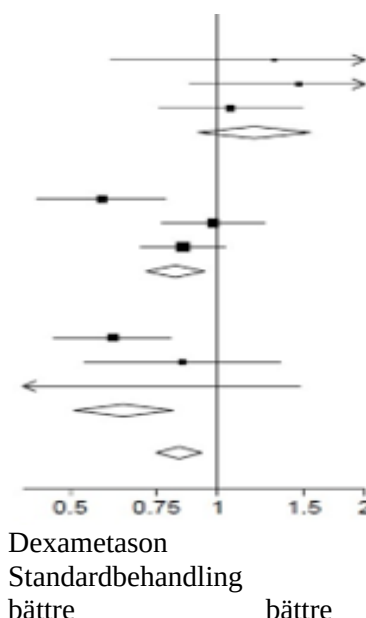
Säkerhet

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

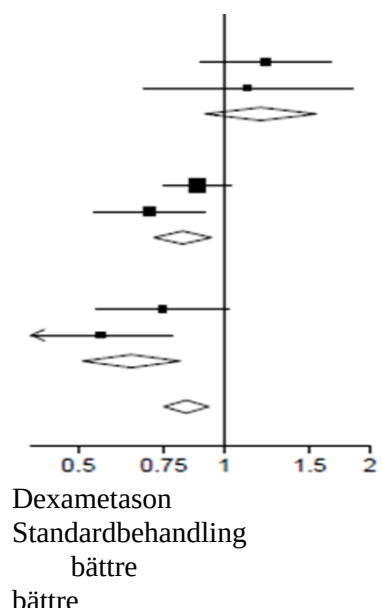
Effekten av administrering av DEXAMETASON på 28-dagarsmortaliteten, fördelat på ålder samt respiratoriskt stöd vid tidpunkten för randomisering.²

	Dexametason	Standardbehandling	RR (95% KI)
Ingen syrgas ($\chi^2_1 = 0,70$; $p = 0,40$)			
< 70	10/197 (5,1 %)	16/462 (3,9 %)	1,31 (0,60–2,83)
$\geq 70 < 80$	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 ($\chi^2_1 = 2,54$; $p = 0,11$)			
< 70	53/675 (7,9 %)	193/1473 (13,1 %)	0,58 (0,43–0,78)
$\geq 70 < 80$	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)
Subtotal	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)	0,82 (0,72–0,94)
Mekanisk ventilation ($\chi^2_1 = 0,28$; $p = 0,60$)			
< 70	66/269 (24,5 %)	217/569 (38,1 %)	0,61 (0,46–0,81)
$\geq 70 < 80$	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 %)	1140/4321 (25,7 %)	0,83 (0,75–0,93)– $p < 0,001$



Effekten av administrering av DEXAMETASON på 28-dagarsmortaliteten, fördelat på respiratoriskt stöd vid tidpunkten för randomisering samt förekomst av kronisk sjukdom i anamnesen.²

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>)

	Dexametason	Standardbehandling	RR (95 % KI)
Ingen syrgas ($\chi^2_1 = 0,08$; $p = 0,78$)			
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 ($\chi^2_1 = 2,05$; $p = 0,15$)			
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 ($\chi^2_1 = 1,52$; $p = 0,22$)			
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 %)	1140/4321 (25,7 %)	0,83 (0,75–0,93)
			$p < 0,001$

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dexametason binds dosberoende till plasmaalbumin. Vid mycket höga doser cirkulerar den största fraktionen fritt i blodet. Vid hypoalbuminemi ökar fraktionen av obunden (aktiv) kortikosteroid. 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.

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.

Hos vuxna människor är genomsnittlig halveringstid för eliminering av dexametason i serum ungefär 250 minuter (+80 minuter). Utsöndring sker övervägande genom njurarna i form av fri dexametasonalkohol. Den är delvis metaboliserad. Metaboliterna är, som glukuronater eller sulfat,

även till största del utsöndrade genom njurarna. Nedsatt njurfunktion påverkar väsentligen inte elimineringen av dexametason. Halveringstiden för eliminering är förlängd vid svår leversjukdom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier observerades gomsplatt hos råttor, möss, hamstrar, kaniner, hundar och primater; inte hos hästar och får. I vissa fall kombinerades dessa avvikelser med defekter i centrala nervsystemet och i hjärtat. Hos primater sågs effekter i hjärnan efter exponering. Dessutom kan intrauterin tillväxt fördröjas. Alla dessa effekter observerades vid höga doser.

Studier för bedömning av miljörisker påvisade att dexametason kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 6.6.).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kreatinin
Natriumcitrat
Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade ampuller: 2 år

Hållbarhet efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning av lösningen har påvisats i 24 timmar vid en temperatur under 25 °C och i skydd av ljus.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstider och förhållanden vid användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisning efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgade ampuller av typ I glas, innehållande 1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.
1 ml ampuller i förpackningar om 10 eller 50.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering

Dexamethasone Fresenius Kabi 4 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning kan spädas med följande infusionslösningar:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)

Glukos 50 mg/ml (5 %)

Ringerlösning

För engångsbruk. Kassera all eventuell oanvänd lösning. Enbart klar, partikelfri lösning ska användas.

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3.). Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB

751 74 Uppsala

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61572

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-03-10

Datum för förnyat godkännande: 2022-08-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-28