

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Dexavit 4 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 4 mg dexametasonfosfat som 4,37 mg dexametasonnatriumfosfat. 4 mg dexametasonfosfat motsvarar 3,33 mg dexametason.

Varje 1 ml ampull innehåller:

4 mg dexametasonfosfat (som 4,37 mg dexametasonnatriumfosfat) motsvarande 3,33 mg dexametason.

Varje 5 ml ampull innehåller:

20 mg dexametasonfosfat (som 21,85 mg dexametasonnatriumfosfat) motsvarande 16,65 mg dexametason.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning

pH: 7–8,5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av cerebralt ödem sekundärt orsakad av hjärntumör, neurokirurgiskt ingrepp, hjärnabscess eller bakteriell meningit.
- Initial parenteral behandling av omfattande, svåra och akuta hudsjukdomar, t.ex. erythrodermi, pemfigus vulgaris eller akut eksem.
- Initial parenteral behandling av aktiv fas kollagenos såsom systemisk lupus erythematosus, särskilt visceral former.
- Behandling av svåra infektionssjukdomar (t.ex. brucellos och tuberkulös meningit), enbart som adjuvant behandling till lämpliga antiinfektiva medel
- Profylax och behandling av cytostatikainducerat illamående och kräkningar samt som antiemetisk behandling efter kirurgi.
- Korttids adjuvant behandling under akuta episoder eller exacerbationer av reumatiska sjukdomar.
- Intra- och periartikulär användning vid inflammatoriska sjukdomar såsom reumatoid artrit, artros, periartrit och epikondylit.
- Infiltrationsbehandling såsom behandling av icke-bakteriell tenosynovit och bursit, periartrit och tendinopati. För beskrivning av administrering vid infiltrationsbehandling, se avsnitt 4.2.

4.2 Dosering och administreringssätt

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 varefter dosen gradvis utsätts eller minskas till nödvändig underhållsdos. Underhållsdosen kan även administreras oralt.

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

Dexavit 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 laktatlösning.

Det bör observeras att dosbehovet varierar och att doseringen bör anpassas individuellt beroende på sjukdomen och patientens behov.

Dosering

Intravenös och intramuskulär administrering

- Subakuta former av cerebralt ödem: Initialt ges 8 mg dexametasonfosfat intravenöst åtföljt av 4 mg intravenöstvar 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 0,8-0,9 mg (0,2-2,25 ml) dexmetasonfosfat/dygn. Därefter ges oral kortikosteroidbehandling med gradvis minskning av dosen.
- 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 postoperativt illamående och kräkningar: En enkel dos om 8–20 mg dexametasonfosfat administreras intravenöst före kirurgi. Hos barn 2 år eller äldre ges 0,15–0,5 mg/kg kroppsvikt (högst 16 mg).
- Profylax och behandling av cytostatikainducerat illamående och kräkningar: 10–20 mg dexametasonfosfat intravenöst eller oral administrering av dexametason innan kemoterapi påbörjas; vid behov ges därefter 4–8 mg dexametasonfosfat intravenöst 2–3 gånger per dag. Behandlingen kan ske antingen per oralt eller parenteralt i 1–3 dagar (måttligt emetogen kemoterapi) eller i upp till 6 dagar (högemetogen 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 svåra sjukdomar kan det räcka med doser under 0,5 mg, men behandling av svårare sjukdomar 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.

Intra-artikulär administrering och i 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.

Administreringssätt

Dexavit administreras som injektion eller långsam intravenös infusion. Beroende på indikation kan Dexavit även administreras som intramuskulär eller intra-artikulär injektion eller som infiltrationsbehandling.

Behandlingens längd beror på indikationen.

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. Patienterna bör övervakas noggrant för eventuella tecken som tyder på behov av dosjustering. Dosen bör minskas gradvis. Även utsättning av behandling bör alltid ske gradvis. Plötslig utsättning av läkemedlet efter mer än 10 dagars behandling kan framkalla akut binjurebarksinsufficiens och utsättning av läkemedlet ska därför ske gradvis.

Om fortsatt underhållsbehandling är nödvändig efter den initiala behandlingen bör möjligheten att fortsätta behandlingen med prednison/prednisolon övervägas, eftersom dessa läkemedel orsakar mindre binjuresuppression.

Intra-artikulära injektioner kan likställas med öppen ledkirurgi och ska därför administreras under strikt aseptiska förhållanden. En enkel intra-artikulär injektion ger normalt tillräcklig symtomlindring. Om en ytterligare dos krävs bör dosen 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.

Infiltrationsbehandling

Dexavit bör injiceras i det område där smärtan är svårast eller i senornas fästen. Täta injektioner bör undvikas och strikt aseptisk teknik rekommenderas. Särskild försiktighet bör iakttas för att förhindra injektion direkt i senorna.

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).

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.

Intra-artikulära injektioner är kontraindicerade i följande situationer:

- infektioner i eller mycket nära leden som ska behandlas
- bakteriell artrit
- instabilitet i leden som ska behandlas
- blödningsbenägenhet (spontant eller till följd av behandling med antikoagulantia)
- periartikulär förkalkning
- avaskulär bennekros
- senbristning
- neurogen artropati.

Om patienten har en infektion vid administreringsstället är administrering av Dexavit kontraindicerad om inte adjuvant behandling ges av den bakomliggande orsaken.

4.4 Varningar och försiktighet

Administrering av glukokortikoider kan leda till binjurebarksinsufficiens, särskilt vid långvarig administrering av höga doser.

På grund av immunsuppression kan behandling med Dexavit 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.

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

Följande risker bör beaktas vid utsättning av långvarig behandling med glukokortikoider: försämring eller återkomst av den underliggande sjukdomen, akut binjurebarksinsufficiens och utsättningssyndrom efter kortikosteroidbehandling.

Infektioner och vaccinationer

Vid infektioner ska försiktighet iaktas och kausal behandling insättas. Kortikosteroider i höga doser kan interferera med aktiv immunisering. Om vaccinering med levande vaccin gjorts kort före start av behandling med dexametason bör dexametason ges under noggrann övervakning.

Patienter med följande tillstånd ska övervakas noggrant:

- Akuta och kroniska bakterieinfektioner: Använd specifik antibiotikabehandling. Hos patienter med tuberkulos i anamnesen (risk för reaktivering) ska Dexavit endast användas i kombination med tuberkulosläkemedel.
- Lymfadenit efter BCG-vaccination
- HBsAg-positiv kronisk hepatit
- Akuta virusinfektioner (t.ex. herpes zoster, herpes simplex, vattkoppor, poliomyelit, herpeskeratit, mässling). Virusinfektioner kan få ett svårare förlopp hos personer som behandlas med glukokortikoider.
- Särskild försiktighet rekommenderas vid behandling av immunsupprimerade patienter och patienter som aldrig har vaccinerats mot mässling eller vattkoppor och som kan komma i kontakt med personer med mässling eller vattkoppor.
- Systemiska mykoser och parasitsjukdomar (t.ex. nematoder, amöbainfektion): Samtidig behandling med antimykotika och parasitmedel rekommenderas. Hos patienter med svår eller misstänkt Strongyloidiasis kan behandling med glukokortikoider leda till aktivering och spridning.
- Administrering av dexametason ska helst undvikas i 8 veckor efter administrering av levande vacciner. Om dexametasonbehandling är indicerat kort efter vaccinationen (2 veckor) bör patienten övervakas noggrant. Immunsvaret och resultatet av vaccinationen kan dock bli sämre om kortikosteroider administreras i höga doser.

Anafylaktiska reaktioner

Anafylaktiska reaktioner och överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter injektion av dexametason. Dessa reaktioner är mycket sällsynta och har oftast observerats hos patienter som tidigare har drabbats av läkemedelsbiverkningar.

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 minimala eller obefintliga.

Magsår: Samtidig behandling med läkemedel mot magsår rekommenderas.

Fluorokinoloner och kortikosteroider

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

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis kan till en början försämrans under behandling med Dexavit.

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.

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).

Ögonsjukdomar

Behandling med glukokortikoider kan försämrå trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom, hornhinnescar eller hornhinneskador. Noggrann oftalmologisk övervakning och lämplig behandling rekommenderas.

Diabetes

Vid svårkontrollerad diabetes mellitus rekommenderas klinisk övervakning och justering av antidiabetesbehandlingen.

Psykiska störningar inklusive risk för självmord

Neurologisk och psykiatrisk övervakning av patienten rekommenderas.

Patienterna bör varnas om att eventuellt svåra psykiska biverkningar kan förekomma under behandling med systemiska steroider (se avsnitt 4.8).

Osteoporos

Beroende på behandlingstiden och den använda dosen kan en negativ inverkan på kalciummetabolismen förväntas. Vid svår osteoporos ska behandling med Dexavit övervägas endast i livshotande situationer eller under korta perioder.

Samtidig administrering av kalcium och D-vitamin rekommenderas, om nödvändigt. Ytterligare medicinsk behandling bör övervägas särskilt hos patienter med befintlig osteoporos.

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.

Annat

Den farmakologiska effekten av kortikosteroider kan vara ökad hos patienter med hypotyreos eller levercirros.

Immunisering kan genomföras hos patienter som får kortikosteroider för ersättningsbehandling t.ex. vid behandling av Addisons sjukdom.

Administrering

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

Intra-artikulär administrering

Intra-artikulär 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.

Intravenös administrering

Vid intravenös administrering måste Dexavit administreras långsamt (under 2–3 minuter). Om läkemedlet administreras för snabbt kan biverkningar såsom smärta, stickningar eller parestesi uppstå. Dessa symtom kan vara i upp till 3 minuter.

Pediatrik population

På grund av glukokortikoidernas negativa effekt på tillväxt ska Dexavit endast administreras till barn efter bedömning av nytta och risker.

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 höga risken för osteoporos hos patienter över 65 år ska Dexavit endast administreras till äldre patienter efter bedömning av nytta och risker.

Hjälpämnen

Dexavit 1 ml ampull innehåller 0,13 mmol (2,99 mg) natrium per ampull. Detta är mindre än 1 mmol (23 mg), d.v.s. läkemedlet är näst intill "natriumfritt".

Dexavit 5 ml ampull innehåller 0,65 mmol (14,95 mg) natrium. Detta är mindre än 1 mmol (23 mg) per ml, d.v.s. läkemedlet 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 itrakonazol

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 ökar 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

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. Man bör även beakta att halveringstiden för eliminering av dexametason kan vara förlängd.

I djurstudier har dexametason observerats orsaka gomspalt. Det finns begränsade data avseende ökad risk för gomspalt hos barn vars mödrar fått glukokortikoider under graviditetens första trimester.

Förändringar i fostertillväxt 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.

Amning

Glukokortikoider utsöndras i bröstmjolk. Det är ännu inte känt om dexametason är skadligt för barnet som ammas. Det rekommenderas dock att Dexavit förskrivs under amning endast om det är absolut nödvändigt. Om patienten behöver höga doser av dexametason bör amningen avslutas.

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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Incidensen av förväntade biverkningar, såsom hämning av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln, korrelerar med läkemedlets relativa styrka, dosering, tidpunkt för administrering och behandlingens varaktighet.

Biverkningarna presenteras enligt MedDRA-organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	MedDRA-term
Blodet och lymfsystemet	
<i>Mindre vanliga</i>	Lymfopeni, eosinopeni
Immunsystemet	
<i>Vanliga</i>	Minskad motståndskraft mot infektioner, orofaryngeal kandidos
<i>Mindre vanliga</i>	Generaliserad allergisk reaktion
Endokrina systemet	
<i>Vanliga</i>	Hyperglykemi, binjuresuppression, Cushings syndrom
<i>Mindre vanliga</i>	Amenorre
Metabolism och nutrition	
<i>Vanliga</i>	Polyfagi
<i>Mindre vanliga</i>	Hypokalemi
Psykiska störningar	
<i>Mindre vanliga</i>	Psykotiska tillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Mindre vanliga</i>	Intrakraniell hypertoni, neurologiska förändringar
Ögon	
<i>Vanliga</i>	Katarakt
<i>Ingen känd frekvens</i>	Koriorretinopati
Hjärtat	
<i>Mindre vanliga</i>	Hjärtsvikt
<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypertrofisk kardiomyopati hos för tidigt födda spädbarn (se avsnitt 4.4)
Blodkärl	
<i>Vanliga</i>	Blodvallningar (vid höga doser)
<i>Mindre vanliga</i>	Tromboembolism, ödem, hypertoni

Organsystem	MedDRA-term
Magtarmkanalen <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	Magsår (vid höga doser) Akut pankreatit
Hud och subkutan vävnad <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	Fördröjd sårhäkning, lokal allergisk reaktion. Vid höga doser: hirsutism, kutan hyperpigmentering, sklerodermi Svettningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv <i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	Vid långvarig behandling: Osteoporos, benskörhet, muskelatrofi Myopati
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället <i>Mindre vanliga</i> <i>Ingen känd frekvens</i>	Vid snabb intravenös administrering av höga doser: allergiska reaktioner och lokal infektion vid injektionsstället, generaliserad anafylaxi, rodnad i ansikte eller kinder, oregelbunden hjärtrytm eller hjärklappning, krampanfall Hicka

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar som främst förekommer vid långvarig användning och som kräver medicinsk vård: akne eller andra hudproblem, avaskulär nekros, symtom som påminner om Cushings syndrom, ödem, endokrinologiska störningar, irritation i magtarmkanalen, hypokalemisyndrom, osteoporos eller benbrott, pankreatit, magsår eller tarmperforation, ärrbildning vid injektionsstället, steroidmyopati, hudbristningar, senbristning.

Lokala reaktioner vid injektionsstället: ovanliga blåmärken och hematom, sår som inte läker.

Behandlingen bör avbrytas omedelbart om patienten uppvisar symtom på överaktivitet i binjurarna såsom akne, hirsutism, kutan hyperpigmentering, blodvallningar och sklerodermi.

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
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Anafylaxi: Behandla med adrenalin och övertrycksventilation. Vidta andra stödjande åtgärder för att hålla patienten lugn.

Vid kronisk överdosering kan de beskrivna biverkningarna (se avsnitt 4.8) förstärkas, särskilt biverkningar relaterade till endokrina systemet, metabolism och elektrolytbalans.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB02

Dexametason är en fluorerad, långverkande, mycket potent, antiinflammatorisk och immunsuppressiv glukokortikoid med låg mineralkortikoid effekt. Glukokortikoider kan ha genomgripande och varierande metabola effekter. Dessutom modifierar de kroppens immunsvär på olika stimuli.

Dexametason hämmar syntesen av prostaglandiner och leukotriener, ämnen som förmedlar vaskulära och cellulära inflammatoriska och immunologiska processer. Dexametason minskar således kärlutvidgning med exudation som är typisk för inflammatoriska processer, leukocytaktivitet, neutrofilaggregation och degranulering, frisättning av hydrolytiska enzymer från lysosomer etc. Dessa effekter beror på hämmad syntes av fosfolipas A₂, ett enzym som deltar i frisättningen av de fleromättade fettsyror som fungerar som prekursorer för prostaglandiner och leukotrien.

Dexametason är 30 gånger mer potent än kortison, 25 gånger mer potent än hydrokortison, 6 gånger mer potent än prednison och prednisolon och 5 gånger mer potent än metylprednisolon och triamcinolon.

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 binder sig huvudsakligen till albumin i plasma på ett dosberoende sätt. Vid mycket höga doser cirkulerar den största delen av dexametason fritt i blodplasma utan att binda sig till proteiner.

Maximala koncentrationer av dexametason i cerebrospinalvätska uppnås 4 timmar efter intravenös administrering av radioaktivt märkt dexametason och uppgår till cirka 1/6 av koncentrationen som uppmäts i plasma vid samma tidpunkt. Koncentrationen av dexametason i cerebrospinalvätska minskar långsamt och förblir detekterbar med nivåer upp till 2/3 av den maximala koncentrationen i 24 timmar efter injektionen.

Metabolism

Dexametason metaboliseras i viss utsträckning i levern. CYP3A4 deltar i den oxidativa metabolismen av dexametason *in vitro*.

Eliminering

Dexametason utsöndras huvudsakligen via njurarna som fri alkoholform av dexametason. Efter konjugering med glukuronsyra eller svavelsyra i levern utsöndras metaboliterna huvudsakligen via njurarna som glukuronater eller sulfater. Hos vuxna är halveringstiden för eliminering av dexametason i serum cirka 4 timmar. Eftersom halveringstiden för eliminering är längre än 36 timmar kan kontinuerlig daglig administrering av dexametason leda till ackumulering och överdosering.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion har ingen betydande inverkan på utsöndringen av dexametason.

Nedsatt leverfunktion

Vid svårt nedsatt leverfunktion såsom hepatit eller levercirros ökar halveringstiden för eliminering av glukokortikoider. Vid hypoalbuminemi ökar andelen av (aktiv) kortikosteroid som inte är bunden till proteiner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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. Även intrauterin tillväxthämning kan förekomma. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd. Hos gravida kvinnor bör behandlingens nytta/risk-förhållande utvärderas, eftersom den terapeutiska nyttan av detta läkemedel i vissa fall kan överstiga den potentiella teratogena risken.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat

Natriumcitrat (E 331)

Natriumhydroxid (E 524) (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Olika typer av inkompatibiliteter har beskrivits för dexametason och följande läkemedel. Dexavit 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

30 månader.

Efter spädning: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats för ett flertal olika lösningar i 24 timmar vid 25 °C, se avsnitt 6.6.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av typ I glas.

Förpackningsstorlekar:

1 ml ampull

3 x 1 ml ampuller och 100 x 1 ml ampuller

5 ml ampull

5 x 5 ml ampuller

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dexavit är endast avsett för engångsbruk. Oanvänt innehåll ska kasseras omedelbart efter att ampullen öppnats.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Dexavit kan tillsättas till en av följande lösningar:

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

XGX Pharma ApS
Frederiksgade 11, st. th.
1265 København K
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58092

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-12-10

Datum för den senaste förnyelsen: 2022-07-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-02