

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Inandex 4 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 4,0 mg dexametasonfosfat (som dexametasonnatriumfosfat).

Varje 2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 8,0 mg dexametasonfosfat (som dexametasonnatriumfosfat).

Varje 5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 20,0 mg dexametasonfosfat (som dexametasonnatriumfosfat).

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium: Varje 1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 1,4 mg natrium.

Varje injektionsflaska med 1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 1,4 mg natrium.

Varje injektionsflaska med 2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 2,8 mg natrium.

Varje 5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 6,8 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning

pH: 7,00-8,50

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Systemisk användning

Intravenös eller intramuskulär administrering

Inandex rekommenderas för systemisk administrering genom intravenös eller intramuskulär injektion när oral behandling inte är möjlig eller önskvärd vid följande tillstånd:

- Cerebralt ödem orsakat av hjärntumör, neurokirurgiska ingrepp, cerebral abscess, bakteriell meningit
- Posttraumatisk chock och förebyggande av posttraumatiskt akut andnödssyndrom (ARDS)
- Coronavirussjukdom 2019 (covid-19) hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre som väger minst 40 kg) som behöver kompletterande syrgasbehandling
- Anafylaktisk chock (efter initial adrenalininjektion)
- Svår akut astmaattack

- Initial parenteral behandling av omfattande, akuta, svåra hudsjukdomar, såsom erythrodermi, pemfigus vulgaris, akut eksem
- Initial parenteral behandling av autoimmuna sjukdomar, såsom systemisk lupus erythematosus (särskilt visceral form)
- Aktiv reumatoid artrit med prognostiskt ogynnsamma faktorer, t.ex. snabbt destruktiva former och/eller med extraartikulära manifestationer
- Svåra infektionssjukdomar med toxiska tillstånd (t.ex. tuberkulos, tyfus, brucellos), endast med lämplig antiinfektiv behandling
- Palliativ behandling av maligna tumörer
- Profylax och behandling av postoperativa eller cytostatikainducerade kräkningar i samband med antiemetiska behandlingar

Subkutan administrering

- Palliativ behandling av maligna tumörer och förebyggande och behandling av cytostatikainducerat illamående och kräkningar.

Vid palliativ vård kan patienter få Inandex subkutant (se avsnitt 4.2) som ett alternativ till oral administrering när den senare är oacceptabel eller inte längre möjlig, vid situationer såsom symtomatisk behandling av trötthet, anorexi, refraktärt illamående och kräkningar eller adjuvant analgesi och symtomatisk behandling av ryggmärgskompression eller ökat intrakraniellt tryck.

Lokal administrering

- Intrartikulära och periartikulära injektioner för ihållande inflammation i en eller flera leder efter generell behandling av en kronisk inflammatorisk ledsjukdom, aktiverad artros och akuta former av adhesiv kapsulit i axelled (periarthrophathia humeroscapularis).
- Infiltrationsbehandling (vid strikt indikation) för icke-bakteriell tendovaginit och bursit, periartropati och insertionstendinopati.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen måste individanpassas beroende på sjukdom, sjukdomens svårighetsgrad och patientens individuella behandlingssvar. I allmänhet ska en relativt hög initial dos användas och betydligt högre doser krävs vid behandling av akuta svåra tillstånd än vid kroniska sjukdomar.

Följande doseringsscheman rekommenderas:

Systemisk användning

Intravenös eller intramuskulär administrering

Vuxna

- *Cerebralt ödem*

Initialt 8-10 mg (upp till 80 mg) i.v., därefter 16-24 mg (upp till 48 mg)/dag i.v. i 3-4 (6) individuella doser under 4-8 dagar. Långvarig administrering av Inandex vid lägre doser kan vara nödvändig under strålbehandling och som en del av en konservativ behandling av inoperabla hjärntumörer.

Cerebralt ödem orsakat av bakteriell meningit: 0,15 mg/kg kroppsvikt var 6:e timme under 4 dagar.

- *Posttraumatisk chock och förebyggande av posttraumatisk ARDS*

Initialt 40-100 mg i.v. som upprepas efter 12 timmar. Alternativt 16-40 mg var 6:e timme under 2-3 dagar.

- *Behandling av covid-19*

6 mg i.v. en gång dagligen i upp till 10 dagar. Behandlingstiden ska styras av kliniskt svar och individuella patientbehov. Äldre patienter och patienter med nedsatt njur- och leverfunktion – ingen dosjustering krävs.

- *Anafylaktisk chock*

40-100 mg i.v. följt av en initial intravenös adrenalininjektion. Dosen kan upprepas vid behov.

- *Svår akut astmaattack*

8-20 mg i.v. så tidigt som möjligt. Vid behov kan injektionen upprepas med dosen 8 mg var 4:e timme. Aminofyllin intravenöst kan administreras som tillägg.

- *Akuta hudsjukdomar*

Dagliga doser på 8-40 mg i.v., i enskilda fall upp till 100 mg följt av oral behandling i minskade doser.

- *Aktiva faser av systemisk reumatisk sjukdom såsom systemisk lupus erythematosus*

Dagliga doser på 6-16 mg.

- *Aktiv reumatoid artrit med ett svårt progressivt förlopp*

Dagliga doser på 12-16 mg för behandling av snabbt progredierande sjukdom. Dagliga doser på 6-12 mg rekommenderas vid extraartikulära manifestationer.

- *Svår infektionssjukdom med toxiska tillstånd (t.ex. tuberkulos, tyfus), endast som tillägg till antiinfektiv behandling*

Dagliga doser på 4-20 mg i.v. I individuella fall (t.ex. tyfus) initialt upp till 200 mg.

- *Palliativ behandling av maligna tumörer*

Initialt 8-16 mg/dag, vid långvarig behandling, 4-12 mg/dag.

- *Profylax och behandling av cytostatikainducerade kräkningar i samband med antiemetisk behandling.*

10-20 mg i.v. innan behandling med kemoterapi påbörjas, därefter vid behov 2 till 3 gånger dagligen 4-8 mg under 1-3 dagar (måttlig emetogen behandling) eller upp till 6 dagar (högetetogen kemoterapi).

- *Profylax och behandling av postoperativa kräkningar*

Individuella doser på 8-20 mg i.v. före operationsstart.

Subkutan administrering

- *Palliativ behandling av maligna tumörer, förebyggande behandling samt behandling av kemoterapiinducerat illamående och kräkningar .*

Vid palliativ vård kan Inandex administreras subkutan som en injektion eller kontinuerlig subkutan infusion. Doserna ligger vanligtvis mellan 4,8 mg och 19,3 mg under 24 timmar och hänsyn ska tas till lokala riktlinjer och behandlingen titreras enligt svar.

Pediatrisk population

- *Cerebralt ödem* på grund av bakteriell meningit.

0,4 mg/kg kroppsvikt till barn var 12:e timme under 2 dagar, med början före den första administreringen av antibiotika.

- *Posttraumatisk chock och förebyggande av posttraumatisk ARDS*

Initialt 40 mg i.v. till barn, som upprepas efter 12 timmar.

- *Behandling av covid-19*

Till ungdomar i åldern 12 år och äldre rekommenderas 6 mg/dos i.v. en gång dagligen i upp till 10 dagar. Behandlingstiden ska styras av kliniskt svar och individuella patientbehov.

- *Anafylaktisk chock*

40 mg i.v. till barn efter en initial intravenös adrenalininjektion. Dosen kan upprepas vid behov.

- *Svår akut astmaattack*

0,15-0,3 mg/kg kroppsvikt i.v. eller 1,2 mg/kg kroppsvikt som en bolusdos, följt av 0,3 mg/kg var 4-6:e timme. Aminofyllin intravenöst kan administreras som tillägg.

- *Profylax och behandling av postoperativa kräkningar*

0,15-0,5 mg/kg kroppsvikt till barn äldre än 2 år med en högsta dos på 16 mg.

Inandex rekommenderas generellt inte till för tidigt födda eller fullgångna spädbarn (se avsnitt 2 och 4.4).

Behandlingstiden beror på det kliniska svaret och patientens individuella behov.

Äldre patienter och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion behöver ingen dossjustering.

Lokal användning

Den vanliga rekommenderade dosen för lokal infiltration eller intraartikulär administrering är 4-8 mg. En lägre dos på 2 mg dexametasonfosfat räcker vid injektion i små leder.

Administreringssätt

Administreringstiden beror på indikationen.

Inandex kan ges utan blandning eller spädning.

Intravenös, intramuskulär, intraartikulär injektion eller infiltration.

Alternativt kan Inandex, utan att förlora sin effekt, tillsättas till natriumklorid 9mg/ml (0,9 %), glukos 50 mg/ml (5 %) eller Ringers lösning och ges som en intravenös infusion:

- kontinuerligt eller intermittent eller via dropp till vuxna
- under 15-20 minuter till barn.

Vid palliativ vård kan Inandex spädas med natriumklorid 9mg/ml (0,9 %) lösning och ges som en kontinuerlig subkutan infusion.

Infusionsblandningar måste användas inom 24 timmar och vanliga aseptiska injektionstekniker ska beaktas.

Intraartikulär injektion ska administreras under strikta aseptiska förhållanden. En enda intraartikulär injektion är i allmänhet tillräcklig för lyckad symtomlindring. Om en ytterligare injektion anses nödvändig ska denna tidigast ges 3-4 veckor därefter. Antalet injektioner per led ska begränsas till 3-4. En medicinsk undersökning av leden är nödvändig, särskilt efter varje på varandra följande injektion.

Lokal infiltration ska utföras under stränga aseptiska förhållanden i området med svårast smärta eller i senfästen. Försiktighet ska iakttas för att inte ge injektionen direkt i senan. Administrering med korta intervall ska undvikas.

Om höga doser krävs för en enda behandling bör användning av dexametasonläkemedel med högre styrka/volym övervägas.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Systemisk svampinfektion: systemisk infektion om inte specifik antiinfektiv behandling används.
- Vid lokal intraartikulär injektion: infektion i leden eller i närheten av den led som behandlas, bakteriell artrit, instabila leder, blödningssrubbningar (spontana eller på grund av antikoagulantia), periartikulär förkalkning, avaskulär nekros i skelettben, senruptur, Charcot-led.
- Vid lokal infiltrationsbehandling: infektion vid administreringsstället som inte primärt behandlas med antiinfektiv behandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för anafylaktiska reaktioner

Efter en administrering av dexametasonfosfat har svåra anafylaktiska reaktioner observerats hos enskilda patienter, med cirkulationssvikt, hjärtstillestånd, arytmier, bronkospasm och/eller minskning eller ökning av blodtrycket.

Risk för bakterie-, virus-, svamp- och parasitinfektioner samt opportunistiska infektioner

På grund av immunsuppression kan behandling med dexametasonfosfat leda till en ökad risk för bakterie-, virus- och parasitinfektioner samt opportunistiska infektioner och svampinfektioner. Symtom på en befintlig eller begynnande infektion kan vara maskerade och försvåra diagnos. Latenta infektioner, såsom tuberkulos eller hepatit B, kan återaktiveras.

Om ovanligt stressiga situationer eller fysisk stress (trauma, kirurgiskt ingrepp, födsel osv.) uppkommer under behandling med dexametasonfosfat kan en övergående dosökning vara nödvändig.

Covid-19

Systemiska kortikosteroider ska inte sättas ut hos patienter som redan behandlas med systemiska (orala) kortikosteroider av andra skäl (t.ex. patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom) men som inte kräver kompletterande syrgasbehandling.

Hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati har rapporterats efter systemisk administrering av kortikosteroider, inklusive dexametason till för tidigt födda barn. I de flesta fall var detta reversibelt vid utsättning av behandlingen. Hos för tidigt födda barn som behandlas systemiskt med dexametason ska diagnostisk bedömning och övervakning av hjärtats funktion och struktur utföras (se avsnitt 4.8).

Feokromocytomkris

Feokromocytomkris, som kan vara dödlig, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider ska endast administreras till patienter med misstänkt eller bekräftat feokromocytom efter en lämplig risk-/nyttabedömning.

Särskild försiktighet

Behandling med dexametasonfosfat ska endast övervägas när det är absolut nödvändigt och tillsammans med riktad antiinfektiv 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 svampinfektioner
- Parasitoser (t.ex. nematoder)
- Hos patienter med misstänkt eller bekräftad strongyloidiasis (springmaskinfektion), kan glukokortikoider leda till aktivering och massspridning av parasiter
- Poliomyelit
- Lymfadenit eller BCG-vaccination
- Akuta och kroniska bakterieinfektioner
- Vid tuberkulos i anamnesen, använd endast i kombination med tuberkulosbehandling

Behandling med dexametasonfosfat ska endast övervägas när det är absolut nödvändigt och med ytterligare specifik behandling vid följande sjukdomar:

- Gastrointestinala sår
- Osteoporos
- Svår hjärtsvikt
- Dåligt/inadekvat kontrollerad hypertoni
- Dåligt/inadekvat kontrollerad diabetes mellitus
- Psykisk sjukdom (inklusive anamnes på tillståndet), inklusive självmordstendenser. Neurologisk eller psykiatrisk övervakning rekommenderas
- Trångvinkel- och öppenvinkelglaukom. Oftalmologisk övervakning och samtidig behandling mot glaukom rekommenderas.
- Hornhinnesår eller hornhinneskador. Oftalmologisk övervakning och samtidig behandling rekommenderas.

Magtarmkanalen

Tecken på peritoneal irritation efter perforation i magtarmkanalen kan saknas hos patienter som får höga doser av glukokortikoider.

På grund av risken för tarmperforation får dexametasonfosfat endast användas om det är absolut nödvändigt och noggrann övervakning ska säkerställas om följande tillstånd föreligger samtidigt:

- Svår ulcerös kolit med risk för perforation, eventuellt även utan peritoneal irritation
- Divertikulit
- Enteroanastomos (omedelbart postoperativt)

Risk för sensjukdomar

Risken för senrelaterade symtom, tendinit och senrupturer är förhöjd när fluorokinolon och glukokortikoider administreras samtidigt.

Myasthenia gravis

Befintlig myasthenia gravis kan försämrats under behandling med dexametasonfosfat.

Kardiovaskulära sjukdomar

Patienter med svår hjärtsvikt måste övervakas noggrant eftersom det finns risk för försämring. Det finns risk för bradykardi om höga dexametasondosor används.

Under behandling med dexametasonfosfat är regelbundna blodtrycksmätningar nödvändiga, framför allt när höga doser används och till patienter med dåligt kontrollerad hypertoni.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Efter godkännande för försäljning har tumörlyssyndrom (TLS) rapporterats hos patienter med hematologiska maligniteter efter användning av dexametason ensamt eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Patienter med hög risk för TLS, såsom patienter med hög proliferativ frekvens, hög tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel, ska övervakas noggrant och lämplig försiktighet vidtas.

Synstörningar

Vid systemisk och lokal användning av kortikosteroider kan synstörningar uppkomma. Om en patient har symtom som dimsyn eller andra synstörningar, ska remiss till en oftalmolog för bedömning av eventuella orsaker övervägas. Dessa inkluderar katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, t.ex. central serös koriorretinopati (CSC), som har rapporterats efter användning av systemiska eller lokala kortikosteroider.

Diabetes

Under behandling med dexametasonfosfat ska ökat behov av insulin eller orala antidiabetika beaktas hos patienter med diabetes.

Kalium

Om höga doser av kortikosteroider används ska tillräckligt kaliumintag säkerställas och kostrestriktion med avseende på natriumintag kan vara nödvändigt. Kaliumhalten i serum ska övervakas.

Akut binjurebarksvikt

Abrupt utsättning av dexametasonfosfat som administrerats i mer än cirka 10 dagar kan leda till försämring eller återkomst av den underliggande sjukdomen och till uppkomst av akut binjurebarksvikt/kortisonutsättningssyndrom. Om utsättning planeras bör dosen således reduceras långsamt.

Övrigt

Vaccinationer med inaktiverade (döda) vacciner är generellt möjliga. Det måste dock beaktas att immunsvaret och således vaccinationens framgång kan försämrats om högre doser av kortikosteroider används.

Samtidig administrering med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas om inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar, i vilket fall patienterna bör övervakas avseende systemiska kortikosteroidbiverkningar.

Vissa virussjukdomar som vattkoppor eller mässling kan ha ett särskilt allvarligt förlopp hos patienter som behandlas med glukokortikoider. Immunsupprimerade patienter utan fastställd anamnes på vattkoppor eller mässling löper särskild risk. Om dessa patienter under behandling med dexametasonfosfat kommer i kontakt med individer som har mässling eller vattkoppor, ska förebyggande behandling vid behov sättas in.

Vid intravenös administrering ska injektionen ges långsamt under 2-3 minuter. Om läkemedlet administrerats för snabbt kan korta och i huvudsak ofarliga biverkningar uppkomma i form av obehagliga stickningar eller domningar som varar i upp till 3 minuter.

Dexametasonfosfat är endast avsett för korttidsbehandling. Om detta läkemedel administreras under en lång tid måste ytterligare varningar och försiktighet beaktas/övervägas i likhet med läkemedel som innehåller glukokortikoider avsedda för långtidsbehandling.

Äldre

Eftersom äldre patienter löper större risk för biverkningar och osteoporos bör behandlingens nytta-riskförhållande noggrant övervägas.

Barn och ungdomar

Under tillväxtfasen hos barn bör behandlingens nytta-riskförhållande noggrant övervägas.

För tidigt födda spädbarn

Tillgängliga data tyder på långvariga neurologiska utvecklingsbiverkningar hos för tidigt födda spädbarn med kronisk lungsjukdom som fått tidig behandling (< 96 timmar) vid startdoser på 0,25 mg/kg två gånger dagligen.

Efter lokal administrering måste eventuella systemiska biverkningar och interaktioner beaktas.

Intraartikulär administrering

Intraartikulär administrering av glukokortikoider ökar risken för ledinfektioner. Långvarig och upprepad användning av glukokortikoider i vikt bärande leder kan leda till en försämring av förslitningsrelaterade skador på grund av möjlig överbelastning av leden efter minskad smärta eller andra symtom.

Inandex innehåller natrium:

Detta läkemedel innehåller 1,4 mg natrium per ml, motsvarande 0,07 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat), salicylater och indometacin

Det finns en ökad risk för gastrointestinala sår och blödningar vid användning med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat), salicylater och indometacin.

Östrogener (t.ex. ovulationshämmare)

Halveringstiden för glukokortikoider kan öka vid användning med östrogener (t.ex. ovulationshämmare) och därför kan kortikoideffekten förstärkas.

CYP3A4-inducerare

Läkemedel som inducerar CYP3A4, såsom fenytoin, barbiturater, karbamazepin, primidon, och rifampicin kan öka kortikosteroiders metaboliska clearance, vilket leder till minskade blodhalter och nedsatt fysiologisk aktivitet. Dosen kan behöva justeras.

CYP3A4-hämmare

CYP3A4-hämmare (inklusive ketokonazol, itrakonazol och kobicistat) kan minska clearance av dexametason, vilket kan leda till en ökad effekt och binjuresuppression/Cushings syndrom. Kombinationen ska undvikas om inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar. I detta fall bör patienter övervakas avseende systemiska kortikosteroideffekter.

Antidiabetika

De önskade effekterna av hypoglykemiska medel (inklusive insulin) motverkas av kortikosteroider.

Efedrin

Efedrin kan öka metabolismen av glukokortikoider och således minska deras effekt.

Hjärtglykosider

Toxicitet av digoxin (hjärtglykosider) kan utlösas av kortikosteroider via effekten elektrolytbalansrubbning (kaliumbrist).

Kaliumutarmande diuretika eller laxermedel

När kortikosteroider administreras samtidigt med kaliumutarmande diuretika eller laxermedel bör patienter observeras noggrant avseende utveckling av hypokalemi på grund av ökad kaliumutsöndring.

Kumarinantikoagulantia

Effekten av kumarinantikoagulantia kan förändras av samtidig kortikosteroidbehandling. Protrombintiden bör kontrolleras ofta hos patienter som får kortikosteroider och kumarinantikoagulantia samtidigt för att förhindra spontanblödning. En dosjustering av det antikoagulerande medlet kan vara nödvändig vid samtidig användning.

Atropin eller andra antikolinergika

Vid samtidig användning av glukokortikoider och atropin eller andra antikolinergika kan det intraokulära trycket öka.

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel

Långvarig muskelavslappning kan uppkomma när icke-depolariserande muskelavslappnande medel används samtidigt med glukokortikoider.

Prazikvantel

Kortikosteroider kan minska koncentrationen av prazikvantel i blodet.

Klorokin, hydroxiklorokin och meflokin

Det finns en ökad risk för myopati och kardiomyopati när dexametason används samtidigt med klorokin, hydroxiklorokin och meflokin.

Fluorokinoloner

Samtidig användning med fluorokinoloner kan öka risken för senrelaterade symtom.

Immunsuppressiva medel

Vid samtidig administrering med andra immunsuppressiva medel finns en ökad känslighet för infektioner och eventuell försämring eller manifestation av latent infektion. I kombination med ciklosporin är dessutom halten av ciklosporin i blod förhöjd och även risken för cerebrala anfall.

Effekter på testmetoder

Efter administrering av protirelin kan ökningen av tyreoidestimulerande hormon (TSH) vara nedsatt.

Hudreaktioner vid allergitest kan minska.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dexametason passerar placenta.

Under graviditet, särskilt under den första trimestern, ska dexametason endast övervägas efter en noggrann nytta-/riskbedömning. Kortikosteroider ska endast förskrivas om nyttan för kvinnan och barnet uppväger riskerna.

Vid administrering under längre perioder eller upprepade gånger under graviditet, kan kortikosteroider öka risken för intrauterin tillväxthämning.

Administrering av kortikosteroider till dräktiga djur kan orsaka avvikelser i fosterutveckling inklusive gomspalt, intrauterin tillväxthämning och effekter på hjärnans tillväxt och utveckling. Det finns inga bevis för att kortikosteroider leder till ökad incidens av medfödda missbildningar, såsom gom-/läppspalt hos människa (se avsnitt 5.3).

Om glukokortikoider administreras i slutet av graviditeten finns en risk för atrofi av binjurebarken hos fostret, vilket kan kräva ersättningsbehandling hos det nyfödda barnet som sedan trappas ned. Studier har visat en ökad risk för neonatal hypoglykemi efter prenatal administrering av en kort kur med kortikosteroider, inklusive dexametason till kvinnor som löper risk för sen prematur förlossning.

Amning

Dexametason utsöndras i bröstmjölk. Inga skador på spädbarn har rapporterats.

Dexametasonfosfat ska användas med försiktighet till ammande kvinnor och endast när det är absolut nödvändigt. En noggrann bedömning av eventuella fördelar och associerade risker med behandling måste göras på individuell basis.

Om behandling av en sjukdom kräver högre doser ska amningen avbrytas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dexametason har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner; detsamma gäller för arbete i en farlig miljö.

4.8 Biverkningar

Risken för biverkningar är låg vid kortvarig behandling med dexametason. Vid kortvarig parenteral högdosbehandling måste dock risken för elektrolytförändringar, ödem, möjlig blodtrycksökning, hjärtsvikt, hjärtarytmi eller anfall beaktas och även kliniska manifestationer av en infektion bör förväntas. Läkare ska vara uppmärksamma på risken för gastrointestinala sår som ofta är stressrelaterade och kan vara relativt asymtomatiska under kortikosteroidbehandling och på nedsatt glukostolerans.

Incidensen av förutsägbara biverkningar, inklusive hämning av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln, korrelerar med den relativa styrkan hos läkemedlet, doseringen, tidpunkten för administrering och behandlingstiden (se avsnitt 4.4).

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

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).

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens	Maskering av infektioner, manifestation, försämring eller återaktivering av virusinfektioner, svampinfektioner, bakterieinfektioner, parasitinfektioner och opportunistiska infektioner, aktivering av strongyloidiasis (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Måttlig leukocytos, lymfopeni, eosinopeni, polycytemi
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner (t.ex. läkemedelsinducerat erytem), svåra anafylaktiska reaktioner, såsom arytmier, bronkospasmer, hypertoni eller hypotoni, cirkulatorisk kollaps, hjärtstillestånd, försvagat immunsystem
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Cushings syndrom (typiska symtom: månansikte, bukfetma och pletora), binjuresuppression (se avsnitt 4.4)
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Natriumretention med ödem, ökad kaliumförlust (var uppmärksam på arytmier), viktökning, nedsatt glukostolerans, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi, ökad aptit
Psykiatriska tillstånd	Ingen känd frekvens	Depressioner, irritation, eufori, ökad drift, psykoser, mani, hallucinationer, affektlabilitet, ångestkänslor, sömnstörningar, självmordstendens
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens	Pseudotumör cerebri, manifestation på latent epilepsi, ökad sannolikhet för ett anfall vid manifest epilepsi
Ögon	Ingen känd frekvens	Katarakt, framför allt med bakre subkapsulär grumling, glaukom, försämring av symtom vid hornhinnesår, ökad risk för virus-, svamp- och bakterieinfektioner i ögat, försämring av bakterieinflammationer i hornhinnan, ptos, mydriasis, kemos, iatrogen skleral perforation, korioretinopati. I sällsynta fall reversibel exoftalmos. Dimsyn (se även avsnitt 4.4).
Hjärtat	Ingen känd frekvens	Hypertrofisk kardiomyopati hos för tidigt födda barn (se avsnitt 4.4)
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Hypertoni, ökad risk för arterioskleros och trombos, vaskulit (även som utsättningssymptom efter långvarig behandling), ökad kapillärskörhet
Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens	Gastrointestinala sår, gastrointestinala blödningar, pankreatit, gastriska symtom
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Striae rubrae, atrofi, telangiectasi, petekier, ekkymos, hypertrikos, steroidakne, rosacealiknande (perioral) dermatit, förändringar av hudpigmentering

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	Myopati, msukelatropi, och svaghet, steroidmyopati, osteoporos (dosberoende också möjligt efter endast en kort behandling), aseptisk bennekros, senrelaterade symtom, tendinit, senruptur, epidural lipomatos, tillväxthämning hos barn
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Störningar i utsöndring av könshormon (som orsakar oregelbunden menstruation samt amenorré, hirsutism, impotens)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Fördröjd sårhäkning

Lokal användning: Lokala irritationer och intoleranser är möjliga (värmekänsla, relativt ihållande smärta). Utveckling av hudatrofi och atrofi av subkutan vävnad vid injektionsstället kan inte uteslutas om kortikosteroider inte injiceras försiktigt i en ledkavititet.

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 (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom:

Akuta förgiftningar med dexametason har inte rapporterats. Vid kronisk överdosering förväntas intensifierade biverkningar (se avsnitt 4.8), framför allt med avseende på det endokrina systemet, metabolism och elektrolytbalans.

Det finns ingen antidot. Behandling är sannolikt inte indicerad för biverkningar som beror på kronisk förgiftning, om inte patienten har ett tillstånd som gör att han/hon blir ovanligt mottaglig för biverkningar av kortikosteroider. I detta fall bör symtomatisk behandling sättas in vid behov.

Anafylaktiska reaktioner och överkänslighetsreaktioner kan behandlas med adrenalin, artificiell övertrycksandning och aminofyllin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB02

Farmakodynamisk effekt

Dexametason är en monofluorerad glukokortikoid med uttalade antiallergiska, antiflogistiska och membranstabiliserande egenskaper som har effekt på kolhydrat-, protein- och fettmetabolismen.

Dexametason har verkan och effekt på andra basiska glukokortikoider och är ett av de mest aktiva ämnena i sin klass.

Dexametason har cirka 7,5 gånger större glukokortikoideffekt än prednisolon och prednison och dess effekt är 30 gånger mer potent än hydrokortison. Det har ingen mineralkortikoid effekt.

Glukokortikoider såsom dexametason utövar sin biologiska effekt genom att aktivera transkription av kortikosteroidkänsliga gener. De antiinflammatoriska, immunhämmande och antiproliferativa effekterna induceras av faktorer såsom minskad bildning, frisättning och aktivitet av inflammatoriska mediatorer och genom hämning av de specifika funktionerna och migrationen av inflammatoriska celler. Dessutom förhindras eventuellt effekten av sensibiliserade T-lymfocyter och makrofager på målceller av kortikosteroider.

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

Klinisk effekt och säkerhet – covid-19

Klinisk effekt

RECOVERY-studien (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)^[1] är en prövarinitierad, individuellt randomiserad, kontrollerad, öppen, adaptiv plattformsstudie för att utvärdera effekterna av potentiella behandlingar hos sjukhusinlagda covid-19-patienter.

Studien utfördes på 176 sjukhus i Storbritannien.

6 425 patienter randomiserades och fick antingen dexametason (2 104 patienter) eller endast vanlig vård (4 321 patienter). 89 % av patienterna hade laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion.

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

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

Primärt effektmått

Dödligheten vid 28 dagar var signifikant lägre i dexametasongruppen jämfört med gruppen som fick vanlig vård. Dödsfall rapporterades hos 482 av 2 104 patienter (22,9 %) jämfört med hos 1 110 av 4 321 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 i gruppen som fick vanlig vård hos patienter i dexametasongruppen som fick invasiv mekanisk ventilation (29,3 % mot 41,4 %; frekvenskvot, 0,64; 95 % KI, 0,51 till 0,81) samt hos de som fick kompletterande syrgasbehandling utan invasiv mekanisk ventilation (23,3 % mot 26,2 %; frekvenskvot, 0,82; 95 % KI, 0,72 till 0,94).

Ingen tydlig effekt av dexametason sågs hos patienter som inte fick något respiratoriskt stöd vid randomisering (17,8 % mot 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 vanlig vård (median, 12 dagar mot 13 dagar) samt större sannolikhet för utskrivning vid liv 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 hos patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering (frekvenskvot, 1,48; 95 % KI 1,16-1,90), följt av patienter som enbart fick 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 = 2 104)	Vanlig vård (N = 4 321) <i>antal/totalt antal patienter (%)</i>	Frekvens eller riskkvot (95 % KI)*
Primärt resultat			
Dödlighet vid 28 dagar	482/2 104 (22,9)	1 110/4 321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundära resultat			
Utskrivning från sjukhus inom 28 dagar	1 413/2 104 (67,2)	2 745/4 321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invasiv mekanisk ventilation eller dödsfall†	456/1 780 (25,6)	994/3 638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invasiv mekanisk ventilation	102/1 780 (5,7)	285/3 638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Dödsfall	387/1 780 (21,7)	827/3 638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

* Frekvenskvoten har justerats för ålder med avseende på resultat för 28-dagarsmortalitet samt sjukhusutskrivning. Riskkvoter har justerats för ålder med avseende på resultatet av behandling med invasiv mekanisk ventilation eller dödsfall samt dess undergrupper.

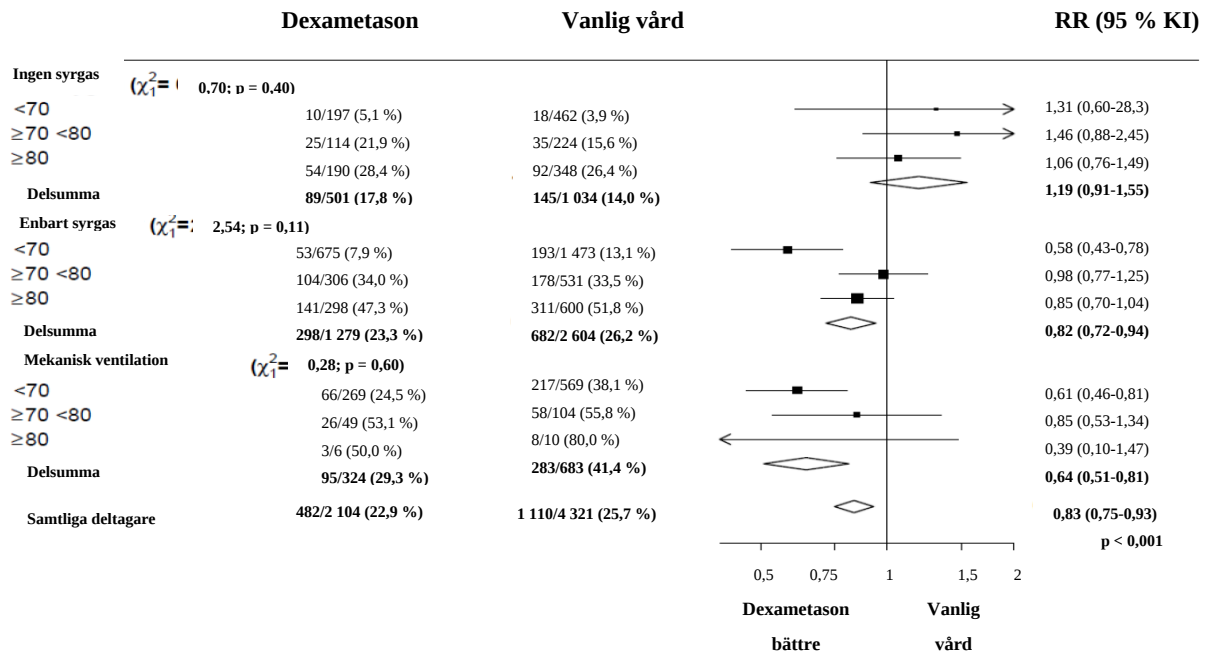
† Patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering exkluderades från denna kategori.

Säkerhet

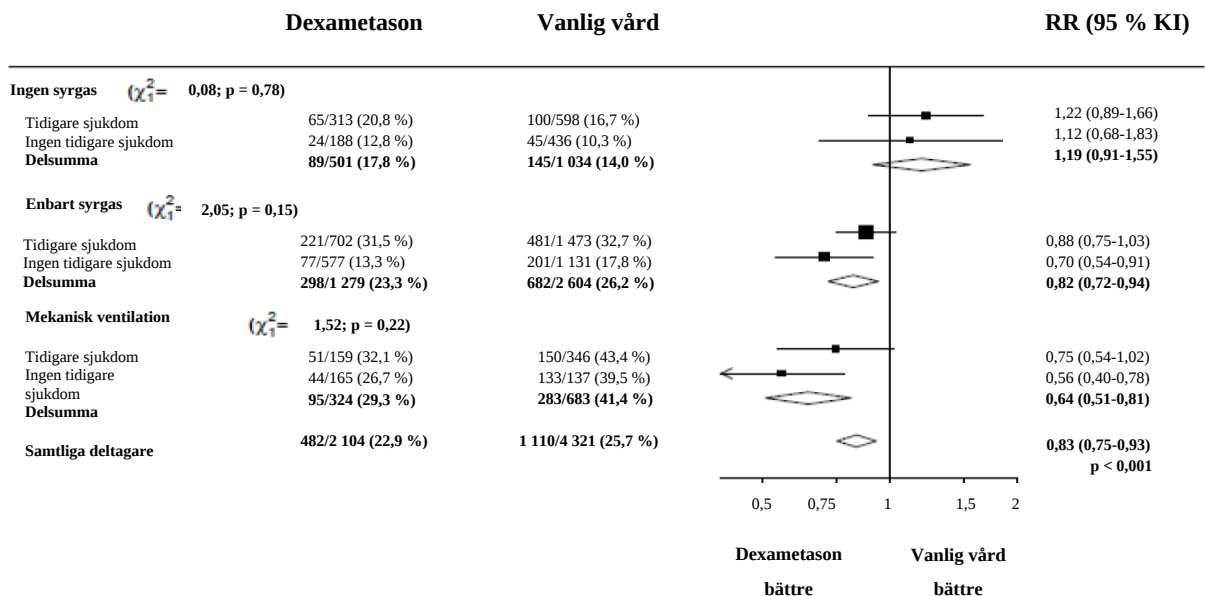
Fyra allvarliga biverkningar var relaterade till studiebehandlingen: två allvarliga biverkningar i form av hyperglykemi, en allvarlig biverkning i form av steroidinducerad psykos, och en allvarlig biverkning i form av en övre gastrointestinal blödning. Samtliga biverkningar gick tillbaka.

Undergruppsanalyser

Effekter av tilldelning av DEXAMETASON på 28-dagarsmortalitet, enligt ålder samt andningsstöd vid tidpunkten för randomisering^[2]



Effekter av tilldelning av DEXAMETASON på 28-dagarsmortalitet, fördelat på andningsstöd vid tidpunkten för randomisering samt förekomst av kronisk sjukdom i anamnesen^[3]



^[1] www.recoverytrial.net

^[2] ³ (källa: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Dexametasons bindning till plasmaproteiner är lägre än för de flesta andra kortikosteroider och uppskattas vara cirka 77 %.

Dexametson binder till plasmaproteiner på ett dosberoende sätt. Vid mycket höga doser cirkulerar den största delen fritt i blodet.

Vid hypoalbuminemi ökar andelen obunden (aktiv) kortikosteroid. Efter intravenös applicering av radioaktivt märkt dexametason hos människor, uppmättes de maximala koncentrationerna av dexametason i cerebrospinalvätskan, dvs. cirka 1/6 av motsvarande plasmakoncentration.

Plasmahalveringstiden för dexametason är cirka 190 minuter.

Dexametason har en biologisk halveringstid på över 36 timmar och tillhör därmed de mycket långverkande glukokortikoiderna. På grund av dess långa verkningsstid kan kontinuerliga dagliga doser därför leda till ackumulering och överdosering.

Eliminering

(Serum-)elimineringshalveringstiden för dexametason hos vuxna är i genomsnitt ungefär 250 minuter (+ 80 minuter).

Utsöndring sker övervägande genom njurarna i form av fritt dexametasonalkohol. En viss metabolism äger rum och metaboliterna utsöndras huvudsakligen som glukuronater eller sulfater, likaså till stor del genom njurarna. Upp till 65 % av dosen utsöndras i urin under 24 timmar. Nedsatt njurfunktion påverkar väsentligen inte elimineringen av dexametason. Å andra sidan förlängs elimineringshalveringstiden vid svår leversjukdom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet:

LD₅₀ för dexametason efter en oral engångsdos under de första 7 dagarna till möss är 16 g/kg kroppsvikt och till råttor mer än 3 g/kg kroppsvikt. Efter en subkutan engångsadministrering är LD₅₀ hos möss mer än 700 mg/kg kroppsvikt och hos råttor cirka 120 mg/kg kroppsvikt under de första 7 dagarna. Vid observation under en period på 21 dagar sjunker dessa värden, vilket tolkas som en följd av svåra infektionsutlösta sjukdomar, orsakade av hormoninducerad immunsuppression.

Kronisk toxicitet:

Det finns ingen information om kronisk toxicitet hos människor eller djur. Kortikoidinducerade manifestationer av intoxikation har inte rapporterats. Vid en relativt långvarig behandling med doser över 1,5 mg/dag måste tydliga biverkningar förväntas (se avsnitt 4.8).

Mutagen och karcinogen potential:

Tillgängliga studieresultat för glukokortikoider innehåller inga bevis för kliniskt relevanta genotoxiska egenskaper.

Reproduktionstoxicitet:

I experimentella djurstudier observerades gomspalt hos råtta, mus, hamster, kanin, hund och primater, men inte hos häst eller får. I vissa fall kombinerades dessa avvikelser med defekter i centrala nervsystemet och hjärtat. Hos primater observerades förändringar i hjärnan efter exponering. Dessutom kan den intrauterina utvecklingen försenas. Alla dessa effekter observerades när höga doser administrerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kreatinin
Dinatriumedetat (E385)
Natriumcitrat (E331)
Natriumhydroxid (för att justera pH) (E524)
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

Oöppnad injektionsflaska

2 år.

Vid användning: Kemisk och fysisk stabilitet för spädningar har påvisats för 48 timmar vid 15-30 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml: 2 ml injektionsflaska av klart typ I-glas med klorbutylgummipropp och en blå flip-off-försegling av aluminium.

2 ml: 2 ml injektionsflaska av klart typ I-glas med klorbutylgummipropp och en ljusblå slät flip-off-försegling av aluminium.

5 ml: 6 ml injektionsflaska av klart typ I-glas med klorbutylgummipropp och en ljusblå slät flip-off-försegling av aluminium.

Förpackning med 1, 3, 5, 10, 20, 25, 50, 100 och 150 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

När Inandex ges som en intravenös infusion rekommenderas glukos 50 mg/ml (5 %), natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) och Ringers lösning som spädningsmedel. Den exakta koncentrationen av dexametason per infusionsbehållare ska bestämmas av önskad dos, patientens vätskeintag och den droppfrekvens som krävs.

Vid palliativ vård kan Inandex spädas med natriumklorid och ges som en kontinuerlig subkutan infusion.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar som är praktiskt taget fria från partiklar ska användas.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63246

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-10-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-14