

23. maj 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dexacur, injektions-/infusionsvæske opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31894

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dexacur

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml indeholder dexamethasonnatriumphosphat svarende til 4 mg dexamethasonphosphat. 4 mg dexamethasonphosphat svarer til 3,33 mg dexamethason.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Cerebralt ødem forårsaget af cerebral tumor, neurokirurgiske indgreb, hjerneabsces, bakteriel meningitis.
* Alvorligt, akut astmaanfald.
* Indledende parenteral behandling af udbredte, akutte, svære hudsygdomme såsom erytrodermi, pemphigus vulgaris, akut eksem.
* Initial parenteral behandling af aktive faser af kollagenoser, såsom systemisk lupus erythematosus, især viscerale former.
* Kortvarig co-adjuvant behandling ved akutte udbrud eller forværring af reumatiske sygdomme.
* Alvorlige infektionssygdomme med toksiske tilstande (f.eks. tuberkulose, tyfus, brucellose) kun med samtidig anti-infektionsbehandling.
* Profylakse og behandling af postoperativ eller cytostatika-induceret opkastning ved antiemetiske regimer.
* Behandling af coronavirussygdom 2019 (COVID‑19) hos voksne og unge patienter (12 år og ældre med en legemsvægt på mindst 40 kg), der har behov for supplerende iltbehandling.

Lokal administration

Intra- og periartikulær brug ved inflammatoriske sygdomme såsom reumatoid artritis, osteoartritis, periartritis og epicondolytis

Non-bakteriel tendovaginitis og bursitis, periartropati, insertionel tendinopati.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Generelt set initieres farmakologisk akut behandling med glukokortikoider med høje doser, der ofte administreres intravenøst eller intramuskulært. Afhængigt af den terapeutiske indikation og sværhedsgraden af sygdommen fortsættes den initiale dosis i nogle få dage. Når der er opnået et gunstigt initialrespons, bør den korrekte vedligeholdelsesdosis bestemmes ved gradvist at nedsætte initialdosis til den laveste dosis, der er tilstrækkelig til at opretholde det ønskede respons.

Patienterne bør overvåges nøje for tegn, der indikerer, at der er behov for dosisjustering. Dosis bør nedsættes gradvist. Pludselig seponering af lægemidlet efter mere end 10 dages behandling kan fremkalde akut binyreinsufficiens, og seponering af lægemidlet bør derfor ske gradvist (se pkt. 4.4).

Hvis fortsat vedligeholdelsesbehandling er nødvendig efter den initiale behandling, bør muligheden for fortsat behandling med prednison/prednisolon overvejes, da disse lægemidler forårsager mindre binyresuppression. Vedligeholdelsesdosen kan også administreres oralt.

Det anbefales at der administreres en dosis på mindst 0,4 mg svarende til 0,1 ml af lægemidlet, og at der anvendes en 1 ml sprøjte til at trække Dexacur op fra ampullen.

Dexacur kan administreres direkte eller tilsættes i en af følgende opløsninger og administreres som infusion, se pkt. 6.6:

* 50 mg/ml glucoseopløsning (5 %)
* 9 mg/ml natriumchloridopløsning (0,9 %)
* Ringer-laktat-opløsning.

*Dosering, intravenøs og intramuskulær administration*

* Subakutte former af cerebralt ødem: Administrer initialt 8 mg dexamethasonphosphat intravenøst efterfulgt af 4 mg intravenøst mindst hver 6. time.
* Hjerneabsces: Initial dosis er 4-8 mg dexamethasonphosphat, 4-6 gange dagligt. Dosis nedtrappes gradvist ved langvarig behandling.
* Bakteriel meningitis: Før administration af den første antibiotikadosis gives 0,15 mg/kg kropsvægt dexamethasonphosphat. Der fortsættes med denne dosis 4 gange dagligt i de første dage af behandlingen.
* Akutte hudsygdomme og kollagenose: Afhængigt af sygdommens art og omfang administreres daglige doser på 0,8-9 mg (0,2-2,25 ml) dexamethasonphosphat dagligt. Derefter administreres oral kortikosteroid-behandling i gradvist faldende doser.
* Alvorligt, akut astmaanfald: Voksne: 8-20 mg intravenøst så tidligt som muligt, om nødvendigt med gentagne injektioner på 8 mg hver 4. time.

Børn: 0,15-0,3 mg/kg kropsvægt intravenøst eller oralt, 1,2 mg/kg kropsvægt som en initialbolus, derefter 0,3 mg/kg hver 4-6 time.

Aminiphyllin og sekretolytika kan også administreres.

* Alvorlige infektionssygdomme: 4-20 mg dexamethasonphosphat dagligt intravenøst eller oral administration af dexamethason i nogle dage, men først efter administration af passende anti-infektionsbehandling.
* Profylakse og behandling af postoperativ opkastning: En enkelt dosis på 8-20 mg dexamethasonphosphat administreres intravenøst før operation. Hos børn på 2 år og derover administreres 0,15-0,5 mg/kg kropsvægt (højst 16 mg).
* Profylakse og behandling af opkastning fremkaldt af kemoterapi: 10-20 mg dexamethasonphosphat intravenøst eller oral administration af dexamethason før kemoterapi påbegyndes. Om nødvendigt, administreres der derefter 4-8 mg dexamethason intravenøst 2‑3 gange daglig. Behandlingen kan administreres enten oralt eller parenteralt i 1-3 dage (moderat emetogen kemoterapi) eller op til 6 dage (stærkt emetogen kemoterapi).
* Kortvarig adjuverende behandling ved akutte episoder eller forværring af reumatiske sygdomme: Den initiale dosis varierer fra 0,8 til 9 mg dagligt (0,2-2,25 ml), alt efter hvilken sygdom, der behandles. Ved mindre svære tilfælde kan doser på 0,5 mg være tilstrækkelige, mens doser på mere end 9 mg kan være nødvendige i sværere tilfælde. Initialdosis bør opretholdes eller justeres, indtil patientens respons er tilfredsstillende. Hvis der ikke opnås et tilfredsstillende klinisk respons efter en rimelig periode, bør behandlingen med dexamethason seponeres, og patienten bør overgå til anden behandling.
* Behandling af COVID 19: Voksne patienter 6 mg intravenøst én gang dagligt i op til 10 dage.

*Pædiatrisk population:* Pædiatriske patienter (unge på 12 år eller ældre) anbefales at tage 6 mg/dosis intravenøst, én gang dagligt i op til 10 dage.

Behandlingsvarigheden skal styres af klinisk respons og individuelle patientbehov.

*Ældre, nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion:* Dosisjustering er ikke nødvendig.

*Dosering, intraartikulær administration og infiltrationsbehandling*

Ved administration som intraartikulær injektion eller injektion i lokale infiltrationer er dosis normalt 0,4-6 mg (0,1-1,5 ml) dexamethason.

En enkelt intraartikulær injektion giver normalt tilstrækkelig symptomlindring. Hvis en yderligere dosis er påkrævet, bør denne administreres mindst 3-4 uger efter den første dosis. Antallet af injektioner bør begrænses til maksimalt tre eller fire injektioner pr. led. Medicinsk overvågning af leddet anbefales, især hos patienter, der har fået gentagne injektioner.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se også pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering kan være nødvendig hos patienter med svær leversygdom (se også pkt. 5.2).

Administration

Dexacur administreres ved injektion eller ved langsom intravenøs infusion. Alt efter indikationen kan Dexacur også administreres som intramuskulær eller intraartikulær injektion eller som infiltrationsbehandling.

Intraartikulære injektioner bør administreres under strenge aseptiske forhold.

Infiltrationsbehandling

Dexacur bør injiceres i området med den største smerte eller i senetilhæftningerne. Hyppige injektioner bør undgås, og strenge aseptiske forholdsregler anbefales. Der bør udvises særlig forsigtighed for at undgå injektion direkte i senen.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Systemiske infektioner, medmindre der anvendes specifik anti-infektiv behandling.

Administration af levende vacciner er kontraindiceret til patienter, der får immunsuppressive doser af dexamethason.

Intraartikulære dexamethason-injektioner er kontraindicerede i følgende tilfælde

* Infektioner i eller meget tæt på det led, der skal behandles, herunder bakteriel artritis
* Ustabilitet i det led, der skal behandles
* Blødningstendens (spontan eller på grund af antikoagulantia)
* Avaskulær nekrose
* Charcots led
* Periartikulær forkalkning
* Seneruptur

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Administration af glukokortikoider kan fremkalde binyreinsufficiens, især når der administreres høje doser i længere perioder. Pludselig seponering efter mere end 10 dages behandling kan medføre forværring eller tilbagefald af den underliggende sygdom samt akut binyreinsufficiens/kortison-abstinenssymptom. Derfor skal dosis nedsættes langsomt, hvis behandlingen skal seponeres.

I situationer med særlig fysisk belastning (f.eks. traume, operation, fødsel) kan det være nødvendigt at øge den daglige glukokortikoid-dosis midlertidigt.

Behandling med Dexacur kan, på grund af immunsuppression, øge risikoen for infektioner med bakterier, vira, parasitter og svampe samt øge risikoen for opportunistiske infektioner. Symptomer på en eksisterende infektion eller en infektion, som er under udvikling, kan blive sløret og derved gøre det vanskeligere at stille en diagnose. Latente infektioner, såsom tuberkulose eller hepatitis B, kan genaktiveres.

Infektioner og vaccinationer

Vaccinationer med inaktiverede vacciner er generelt muligt. Det skal dog bemærkes, at immunresponset og dermed vaccinen kan kompromitteres ved højere doser af kortikosteroider.

Visse virussygdomme (skoldkopper, mæslinger) kan være særligt alvorlige hos patienter, der behandles med glukokortikoider. Især immunkompromitterede patienter, der ikke tidligere har været udsat for infektion med skoldkopper eller mæslinger, har en særlig stor risiko. Hvis disse patienter kommer i kontakt med personer, der er smittet med mæslinger eller skoldkopper, mens de er i behandling med Dexacur, skal en forebyggende behandling om nødvendigt iværksættes.

Patienter med følgende tilstande skal overvåges nøje

* akutte virusinfektioner (hepatitis B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, herpetisk keratitis)
* HBsAg-positiv kronisk aktiv hepatitis
* ca. 8 uger før til 2 uger efter vaccination med levende vacciner
* systemiske mykoser og parasitære sygdomme (f.eks. nematoder)
* hos patienter med formodet eller bekræftet strongyloides (infektion med trådorm) kan glukokortikoider medføre aktivering og masseformering af disse parasitter
* poliomyelitis
* lymfadenitis efter BCG-vaccination
* akutte og kroniske bakterieinfektioner
* ved tuberkulose i anamnesen, bør det kun anvendes i kombination med tuberkulose-behandling

Anafylaktiske reaktioner

Der kan forekomme alvorlige anafylaktiske reaktioner.

Gastrointestinale sygdomme

På grund af den forøgede risiko for tarmperforation bør dexamethason kun administreres, når det er strengt nødvendigt og under behørig overvågning, i tilfælde såsom:

* svær colitis ulcerosa med risiko for perforation og peritoneal irritation
* diverticulitis
* entero-anastomose (umiddelbart postoperativt).

Tegn på peritoneal irritation efter gastrointestinal perforation kan være fraværende hos patienter, som får høje doser af glukokortikoider.

Mavesår

Samtidig behandling med lægemidler mod mavesår anbefales.

Fluoroquinoloner og kortikosteroider

Samtidig administration af fluoroquinoloner og glukokortikoider kan øge risikoen for senelidelser, tendinitis og seneruptur.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis kan initialt forværres under behandling med Dexacur.

Kardiovaskulær sygdom

Nøje overvågning er påkrævet, hvis patienten har svært hjertesvigt eller har hypertension, som er vanskelig at kontrollere, og hos patienter der får behandling med blodtrykslægemidler.

Administration af høje doser dexamethason kan forårsage bradykardi hos nogle patienter.

Myokardieruptur efter nyligt myokardieinfarkt

Rapporter i litteraturen har vist, at der en sammenhæng mellem brug af kortikosteroider og ruptur i den frie væg i venstre ventrikel efter et nyligt myokardieinfarkt. Der skal udvises stor forsigtighed ved behandling med kortikosteroider hos disse patienter.

Øjensygdomme

Snævervinklet og åbenvinklet glaukom: Oftalmologisk monitorering og tillægsbehandling anbefales.

Sår eller læsioner på hornhinden: Oftalmologisk monitorering og tillægsbehandling anbefales.

Diabetes

Glukokortikoider kan forsage hyperglykæmi. Derfor bør blodglucose overvåges regelmæssigt hos patienter med diabetes. Det kan være nødvendigt at øge insulindosis under behandling med kortikosteroider.

Hypothyroidisme

Den farmakologiske virkning af glukokortikoider kan øges hos patienter med hypothyroidisme, og dosisreduktion kan være påkrævet.

Psykiatriske tilstande, herunder selvmordsrisiko

Neurologisk og psykiatrisk overvågning af patienten anbefales.

Osteoporose

Behandling bør kun anvendes, hvis det er tvingende nødvendigt og, om nødvendigt, yderligere specifik behandling.

Kalium

Behandling med høje doser dexamethason kræver tilstrækkeligt tilskud af kalium og begrænsning af salt i kosten. Derfor bør kaliumkoncentrationen i plasma overvåges.

Tumorlysesyndrom

Efter markedsføringen er der rapporteret om tumorlysesyndrom hos patienter med hæmatologiske maligniteter efter brug af dexamethason alene eller i kombination med andre kemoterapeutiske midler. Patienter med høj risiko for tumorlysesyndrom, f.eks. patienter med høj proliferationsrate, høj tumorbyrde og høj følsomhed over for cytotoksiske midler, bør overvåges nøje, og der bør tages passende forholdsregler.

Covid-19

Behandling med systemiske kortikosteroider bør ikke stoppes hos patienter, der i forvejen er i behandling med systemiske (orale) kortikosteroider af andre årsager (f.eks. patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom), men ikke har behov for supplerende iltbehandling.

Hypertrofisk kardiomyopati

Der blev rapporteret om hypertrofisk kardiomyopati efter systemisk administration af kortikosteroider, herunder dexamethason, til for tidligt fødte børn. I de fleste indberettede tilfælde var dette reversibelt ved seponering af behandlingen. Hos for tidligt fødte børn, der behandles med systemisk dexamethason, skal der foretages en diagnostisk vurdering og overvågning af hjertefunktionen og -strukturen (punkt 4.8).

Fæokromocytom-krise

Der er indberettet fæokromocytom-krise, som kan være dødelig, efter administration af systemiske kortikosteroider. Kortikosteroider bør kun administreres til patienter med formodet eller identificeret fæokromocytom efter en passende risk/benefit-vurdering.

Administration

Ved lokal administration bør der tages højde for, at der kan forekomme systemiske bivirkninger og interaktioner.

*Intraartikulær administration*

Intraartikulær administration af glukokortikoider øger risikoen for infektion i leddet. Når smerten og andre symptomer aftager kan gentagen og langvarig anvendelse af glukokortikoider i vægtbærende led forårsage nedbrydning af leddet på grund af slitage ved for stor belastning af det berørte led.

Pædiatrisk population

Vækst og udvikling skal overvåges nøje hos børn, da kortikosteroider kan give anledning til tidlig lukning af epifyserne.

*Præmature nyfødte*

Tilgængelige data tyder på langvarige neuroudviklingsmæssige bivirkninger efter tidlig behandling (< 96 timer) af præmature spædbørn med kronisk lungesygdom med en initialdosis på 0,25 mg/kg 2 gange dagligt.

Ældre patienter

Da ældre patienter har en øget risiko for at få osteoporose, skal benefit/risk-forholdet ved behandling med Dexacur vurderes nøje.

Andet

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ampul, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Det forventes, at samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistat-holdige lægemidler, øger risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinationen bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.

CYP3A4-inducere såsom rifampicin, phenytoin, carbamazepin, efedrin, aminoglutethimid, barbiturater, rifabutin og primidon

Disse lægemidler kan øge den metaboliske clearance af kortikosteroider, hvilket resulterer i nedsat koncentration i blodet og reduceret farmakologisk virkning. Dette kan nødvendiggøre en forøgelse af dexamethason-dosis. Disse interaktioner kan påvirke dexamethason-suppressionstesten, som bør tolkes med forsigtighed ved administration af disse lægemidler.

CYP3A4-hæmmere såsom ketoconazol og itraconazol

Disse lægemidler kan nedsætte metabolismen af kortikosteroider og dermed øge plasmakoncentrationen af dexamethason.

Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), acetylsalicylsyre og andre salicylater

Risikoen for gastrointestinale bivirkninger, såsom mavesår eller blødning, kan være øget ved samtidig brug af dexamethason.

Dexamethason øger salicylat-clearance, og salicylat-dosis bør reduceres sideløbende med seponering af behandling med steroider.

Falsk negative resultater er blevet rapporteret i dexamethason suppressionstest hos patienter behandlet med indomethacin. Disse resultater bør derfor fortolkes med forsigtighed.

Coumarin antikoagulantia

Samtidig behandling med kortikosteroid kan påvirke virkningen af orale antikoagulantia og det kan være nødvendigt at justere antikoagulantia-dosis. For at undgå spontan blødning, bør protrombintid overvåges hyppigt hos patienter i samtidig behandling med antikoagulantia og kortikosteroider.

Ikke-kaliumbesparende diuretika

Når kortikosteroider administreres samtidig med ikke-kaliumbesparende diuretika, bør patienterne overvåges nøje for at undgå udvikling af hypokaliæmi.

Antidiabetika

Kortikosteroider kan øge blodglucose-niveauet. Det kan være nødvendigt at justere dosis af oral antidiabetika, insulin eller glukokortikoider, ved samtidig administration af disse lægemidler.

Hjerteglykosider

Patienter, der får behandling med dexamethason og hjerteglykosider, skal overvåges nøje, da disse patienter kan have øget risiko for arytmi forårsaget af hypokaliæmi.

Østrogener

Østrogener kan hæmme metabolismen af dexamethason og derved forstærke dets virkning.

Isoniazid

Isoniazids plasmakoncentration kan nedsættes, når det anvendes samtidig med dexamethason.

Laboratorieværdier

Dette lægemiddel kan ændre følgende laboratorieværdier:

* Blod: Forhøjet kolesterol- og glucose-niveau, og reduktion af calcium, kalium og skjoldbruskkirtelhormoner.
* Urin: Øget glucose.
* Hudtest: Tuberkulintest og allergi-priktest.

Saluretika/laksativer

Udskillelse af kalium kan være øget.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia

Den muskelrelakserende virkning kan være forlænget.

Atropin, andre antikolinerge midler

Yderligere stigninger i det intraokulære tryk kan forekomme ved samtidig brug.

Chloroquin, hydroxychloroquin, mefloquin

Der er en øget risiko for forekomst af myopatier, kardiomyopati.

Protirelin

Stigningen i TSH kan være nedsat ved administration af protirelin.

Immunsuppressiva

Øget modtagelighed over for infektioner og mulig forværring eller manifestation af latente infektioner.

Fluoroquinoloner

Fluoroquinoloner kan øge risikoen for seneproblemer.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Dexamethason passerer placenta. Under graviditet, især i det første trimester, bør dexamethason kun administreres efter en benefit/risk-vurdering. Dyrestudier har vist, at dexamethason kan fremkalde ganespalte. Der foreligger begrænsede data vedrørende den forhøjede risiko for ganespalte hos børn, hvor moderen har fået glukokortikoider i det første trimester af graviditeten.

Ændringer hos fosteret kan ikke udelukkes ved langvarig behandling med glukokortikoider under graviditeten. Hvis moderen behandles med glukokortikoider mod graviditetens slutning, er der risiko for atrofiering af binyrebarken hos det nyfødte barn, og dette kan nødvendiggøre substitutionsbehandling af det nyfødte barn. Substitutionsbehandlingen bør gradvist nedsættes. Studier har vist en øget risiko for hypoglykæmi hos nyfødte efter kortvarig administration af kortikosteroider, herunder dexamethason, hos kvinder, der er i risiko for sen præmatur fødsel.

Amning

Dexamethason udskilles i human mælk. Påvirkningen af dexamethason på det nyfødte barn kendes ikke. Det anbefales dog, at Dexacur kun ordineres under amning på tvingende indikation. Amning bør ophøre, hvis der ordineres høje doser af dexamethason.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Dexacur påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Der foreligger ikke nyere klinisk dokumentation for dette lægemiddel, der kan fungere som grundlag for vurdering af bivirkningernes hyppigheden. Bortset fra substitutionsbehandling, er behandling med kortikosteroider altid ensbetydende med en overdosis i forhold til fysiologiske betingelser. Bivirkninger af farmakologiske doser af kortikosteroider er en naturlig konsekvens af den udtalte kortikoide virkning. Bivirkninger afhænger af dosis, dosisinterval, behandlingsvarighed og individuel følsomhed.

|  | **Almindelig (≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Øget modtagelighed for infektioner |  |  |  |
| **Det endokrine system** | Binyresuppression, Cushing-lignende symptomer, nedsat vækst hos børn, diabetes mellitus, forhøjet blodglucose |  |  | Menstruations-forstyrrelser |
| **Metabolisme og ernæring** | Negativ nitrogenbalance | Hypokaliæmi, natriumretention |  | Væskeretention, hypokalæmisk alkalose, nedsat karbohydrat-tolerance |
| **Psykiske forstyrrelser** | Psykiske forstyrrelser rangerende fra eufori, søvnløshed, humørændringer, depression til psykose |  |  |  |
| **Nervesystemet** |  |  | Øget intrakranielt tryk | Krampeanfald, vertigo, hovedpine |
| **Øjne** |  | Forhøjet intraokulært tryk, glaukom, posterior katarakt, eksoftalmi |  | Korioretinopati, sløret syn (se også pkt. 4.4) |
| **Hjerte** | Bradykardi | Kardial dekompensation, hypertension |  | Myokardieruptur efter nyligt myokardieinfarkt,  hypertrofisk kardiomyopati hos for tidligt fødte børn (se pkt. 4.4). |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Trombose |  | Tromboemboli |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | Gastrointestinale forstyrrelser såsom kvalme og mavesår |  | Hæmoragisk perforation af tarmen, ulcerøs øsofagitis, pankreatitis, abdominal distension |
| **Hud og subkutane væv** | Akne, hirsutisme | Hudatrofi, forsinket sårheling, suppression af hudtests, hudreaktioner såsom allergisk dermatitis, urticaria, angioneurotisk ødem |  | Petekkier, erytem, ekkymose, hyperhidrose |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Muskelatrofi, osteoporose |  | Aseptisk knoglenekrose, seneruptur | Proksimal myopati, vertebrale frakturer og frakturer i lange knogler |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Overfølsomheds-reaktioner, ødem, øget appetit, vægtøgning |  | Utilpashed |

Incidensen at forudsigelige bivirkninger, herunder hypothalamisk-hypofysær binyresuppression (som forårsager hæmning af ACTH og kortisol) afhænger af behandlingsvarighed, doseringen og administrationstidspunktet.

Diabetes mellitus kan forværres og latent diabetes blive manifest.

Infektionsforsvaret kan hæmmes, så modtageligheden for infektioner øges. Infektioner kan blive aktiveret, f.eks. tuberkulose.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Website: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Toksicitet og symptomer

Akut toksicitet medfører sædvanligvis ikke kliniske problemer, selv ved meget høje doser. En akut overdosis kan muligvis forværre præeksisterende sygdomstilstande såsom ulcus, elektrolytforstyrrelser, infektioner og ødem. De fleste reaktioner er neuropsykiatriske, men krampeanfald og anafylaksi er blevet observeret. Gentagne store doser methylprednisolon har medført levernekrose og stigninger i amylase. Ved intravenøs administration af store doser methylprednisolon og dexamethason er der observeret bradyarytmier, ventrikulære arytmier og hjertestop.

Behandling

Symptomatisk behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: H 02 AB 02. Glukokortikoider.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Dexacur indeholder dexamethason, der er et syntetisk kortikosteroid med overvejende glukokortikoid virkning. Stoffet har antiallergen, antiinflammatorisk og immunosuppressiv virkning.

Følgende omsætningsforhold kan anvendes ved skift til dexamethason fra andre glukokortikoider:

Milligram for milligram er dexamethason tilnærmelsesvis ækvivalent med betamethason, 4-6 gange mere potent end methylprednisolon og triamcinolon, 6-8 gange mere potent end prednison og prednisolon, 25-30 gange mere potent end hydrokortison, og 35 gange mere potent end kortison.

Virkningen på elektrolytbalancen er ubetydelig og medfører næsten ingen natrium- eller væskeretention. Den hæmmende virkning på hypofysen er stor.

RECOVERY-studiet (Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY)[[1]](#footnote-1) er et investigator-initieret, individuelt randomiseret, kontrolleret, åbent, adaptivt platformstudie til evaluering af effekten af potentielle behandlinger hos patienter, der er indlagt med COVID‑19.

Studiet blev udført på 176 hospitalsafdelinger i Storbritannien.

6.425 patienter blev randomiserede til enten at få dexamethason (2.104 patienter) eller almindelig pleje alene (4.321 patienter). 89 % af patienterne havde laboratoriebekræftet SARS‑CoV‑2-infektion.

Ved randomisering fik 16 % af patienterne invasiv mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxygenering, 60 % fik kun ilt (med eller uden non‑invasiv ventilation) og 24 % fik ingen af delene.

Patienternes gennemsnitsalder var 66,1+/-15,7 år. 36 % af patienterne var kvinder. 24 % af patienterne havde diabetes, 27 % havde hjertesygdom og 21 % havde kronisk lungesygdom.

**Primært endepunkt**

Dødeligheden efter 28 dage var signifikant lavere i dexamethasongruppen end i gruppen, der fik almindelig pleje, med rapporterede dødsfald hos henholdsvis 482 ud af 2.104 patienter (22,9 %) og hos 1.110 ud af 4.321 patienter (25,7 %) (rate ratio, 0,83; 95 % konfidensinterval [CI], 0,75‑0,93; p <0,001).

I dexamethasongruppen var incidensen af dødsfald lavere end i gruppen, der fik almindelig pleje, blandt patienter, der fik invasiv mekanisk ventilation (29,3 % *vs.* 41,4 %; rate ratio, 0,64; 95 % CI, 0,51‑0.81), og hos patienter, der fik supplerende iltbehandling uden invasiv mekanisk ventilation (23,3 % *vs.* 26,2 %; rate ratio, 0,82; 95 % CI, 0,72‑0,94).

Der var ingen klar effekt af dexamethason blandt patienter, der ikke fik respiratorisk støtte ved randomisering (17,8 % *vs.* 14,0 %; rate ratio, 1,19; 95 % CI, 0,91‑1,55).

**Sekundære endepunkter**

Patienterne i dexamethasongruppen havde en kortere indlæggelsestid end patienterne i gruppen, der fik almindelig pleje (gennemsnit, 12 dage *vs.* 13 dage), og en større sandsynlighed for at blive udskrevet i live inden for 28 dage (rate ratio, 1,10; 95 % CI, 1,03‑1,17).

I overensstemmelse med det primære endepunkt sås den største effekt med hensyn til udskrivelse inden for 28 dage blandt patienter, der fik invasiv mekanisk ventilation ved randomisering (rate ratio 1,48; 95 % CI 1,16‑1,90), efterfulgt af ilt alene (rate ratio, 1,15; 95 % CI, 1,06‑1,24) og ingen gavnlig effekt hos patienter, der ikke fik ilt (rate ratio, 0,96; 95 % CI, 0,85‑1,08).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Resultat** | **Dexamethason**  **(N = 2.104)** | **Almindelig pleje**  **(N = 4.321)** | **Rate eller risk ratio**  **(95 % CI)** **\*** |
|  | *antal/samlet antal patienter (%)* | | |
| **Primært resultat** |  |  |  |
| Dødelighed efter 28 dage | 482/2.104 (22,9) | 1.110/4.321 (25,7) | 0,83 (0,75-0,93) |
| **Sekundære resultater** |  |  |  |
| Udskrevet fra hospitalet inden for 28 dage | 1.413/2.104 (67,2) | 2.745/4.321 (63,5) | 1,10 (1,03-1,17) |
| Invasiv mekanisk ventilation eller død † | 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) |
| Død | 387/1.780 (21,7) | 827/3.638 (22,7) | 0,93 (0,84-1,03) |

\* Rate ratio er blevet justeret for alder med hensyn til resultaterne ved dag 28 dødelighed og hospitalsudskrivelse. Risk ratio er blevet justeret for alder med hensyn til resultaterne invasiv mekanisk ventilation eller død og dets underkomponenter.

† Patienter, der fik invasiv mekanisk ventilation ved randomisering, er ekskluderet fra denne kategori.

**Sikkerhed**

Der var fire alvorlige bivirkningstilfælde relateret til studiebehandlingen: To alvorlige bivirkningstilfælde med hyperglykæmi, et alvorligt bivirkningstilfælde med steroidinduceret psykose og et alvorligt bivirkningstilfælde med øvre gastrointestinal blødning. Alle bivirkninger forsvandt.

**Undergruppeanalyser**

***Effekt af tildeling af dexamethason på dødeligheden efter 28 dage, efter alder og respiratorisk støtte modtaget ved randomisering[[2]](#footnote-2)***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Dexamethason** | **Almindelig pleje** |  | | **RR (95 % Cl)** |
| **Ingen ilt (x12= 0,70; p=0,40)** | | |  |
| <70  ≥70 <80  ≥80  **Subtotal** | 10/197 (5,1 %)  25/114 (21,9 %)  54/190 (28,4 %)  **89/501 (17,8 %)** | 18/462 (3,9 %)  35/224 (15,6 %)  92/348 (26,4 %)  **145/1.034 (14,0 %)** | 1,31 (0,60‑2,83)  1,46 (0,88‑2,45)  1,06 (0,76‑1,49)  **1,19 (0,91‑1,55)** |
| **Kun ilt (x12= 2,54; p=0,11)** | | |  |
| <70  ≥70 <80  ≥80  **Subtotal** | 53/675 (7,9 %)  104/306 (34,0 %)  141/298 (47,3 %)  **298/1.279 (23.3 %)** | 193/1.473 (13,1 %)  178/531 (33,5 %)  311/600 (51,8 %)  **682/2.604 (26,2 %)** | 0,58 (0,43‑0,78)  0,98 (0,77‑1,25)  0,85 (0,70‑1,04)  **0,82 (0,72‑0,94)** |
| **Mekanisk ventilation (x12= 0,28; p=0,60)** | | |  |
| <70  ≥70 <80  ≥80  **Subtotal** | 66/269 (24,5 %)  26/49 (53,1 %)  3/6 (50,0 %)  **95/324 (29,3 %)** | 217/569 (38,1 %)  58/104 (55,8 %)  8/10 (80,0 %)  **283/683 (41,4 %)** | 0,61 (0,46-0,81)  0,85 (0,53-1,34)  0,39 (0,10-1,47)  **0,64 (0,51-0,81)** |
| **Alle deltagere** | **482/2.104 (22,9 %)** | **1.110/4321 (25,7 %)** | **0,83 (0,75-0,93)**  **p <0,001** |
| **Dexamethason**  **bedre** | | | | **Almindelig pleje**  **bedre** | |

***Effekt af tildeling af dexamethason på dødeligheden efter 28 dage, efter respiratorisk støtte modtaget ved randomisering og anamnese med kronisk sygdom.***[[3]](#footnote-3)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Dexamethason** | **Almindelig pleje** |  | | **RR (95 % Cl)** |
| **Ingen ilt (x12= 0,08; p=0,78)** | | |  |
| Tidligere sygdom  Ingen tidligere sygdom  **Subtotal** | 65/313 (20,8 %)  24/188 (12,8 %)  **89/501 (17,8 %)** | 100/598 (16,7 %)  45/436 (10,3 %)  **145/1.034 (14,0 %)** | 1,22 (0,89–1,66)  1,12 (0,68–1,83)  **1,19 (0,91‑1,55)** |
| **Kun ilt (x12= 2,05; p=0,15)** | | |  |
| Tidligere sygdom  Ingen tidligere sygdom  **Subtotal** | 221/702 (31,5 %)  77/577 (13,3 %)  **298/1.279 (23,3 %)** | 481/1.473 (32,7 %)  201/1.131 (17,8 %)  **682/2.604 (26,2 %)** | 0,88 (0,75–1,03)  0,70 (0,54–0,91)  **0,82 (0,72‑0,94)** |
| **Mekanisk ventilation (x12= 1,52; p=0,22)** | | |  |
| Tidligere sygdom  Ingen tidligere sygdom  **Subtotal** | 51/159 (32,1 %)  44/165 (26,7 %)  **95/324 (29,3 %)** | 150/346 (43,4 %)  133/337 (39,5 %)  **283/683 (41,4 %)** | 0,75 (0,54–1,02)  0,56 (0,40–0,78)  **0,64 (0,51-0,81)** |
| **Alle deltagere** | **482/2.104 (22,9 %)** | **1.110/4.321 (25,7 %)** | **0,83 (0,75-0,93)**  **p <0.001** |
| **Dexamethason**  **bedre** | | | | **Almindelig pleje**  **bedre** | |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter intravenøs injektion af dexamethasonphosphat sker hydrolyse af esteren meget hurtigt. Hos mennesker nås maksimal serumkoncentration af den frie alkohol-form af dexamethason senest 10 minutter efter injektion af esteren. I alt 90 % af dexamethasonphosphat omdannes til frit alkohol. Hos patienter med et normalt blodkredsløb absorberes dexamethasonphosphat hurtigt og næsten fuldstændigt efter intramuskulær injektion. Maksimal serumkoncentration af dexamethason opnås 60 minutter efter intramuskulær administration.

Fordeling

Dexamethason er bundet til plasmaproteiner til 77 %, hovedsageligt til albumin. Distributionsvolumenet er ca. 0,75 l/kg.

Elimination

Dexamethasons plasmaeliminationshalveringstid er 3,5-4,5 timer. Halveringstiden for den antiinflammatoriske virkning er 36-54 timer. Dexamethason metaboliseres hovedsageligt i leveren, men også i nyrerne. Dexamethason og dets metabolitter udskilles i urinen. Efter oral administration udskilles ca. 30 % af den samlede dosis som uændret dexamethason i urinen.

Hos patienter med leversygdom er dexamethason-clearance nedsat på grund af nedsat metabolisme i leveren, omvendt er clearance forøget hos patienter med nyresvigt på grund af accelereret metabolisme.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

LD50 for dexamethason efter en enkelt oral administration inden for de første 7 dage er 16 g/kg kropsvægt hos mus og 3 g/kg kropsvægt hos rotter. Efter en enkelt subkutan administration er LD50 mere end 700 mg/kg kropsvægt hos mus og omkring 120 mg/kg kropsvægt hos rotter inden for de første 7 dage. Ved observation over en periode på 21 dage skifter disse niveauer til lavere intervaller, hvilket tolkes som et resultat af alvorlig infektion forårsaget af hormonrelateret immunsuppression.

Kronisk toksicitet

Der er ikke påvist kronisk toksicitet hos mennesker og dyr. Kortikoid-relaterede symptomer på forgiftning kendes ikke. Langvarig behandling med doser over 1,5 mg/dag forventes at forårsage væsentlige bivirkninger (se pkt. 4.8).

Mutagenese og karcinogent potentiale

Tilgængelige fund for glukokortikoider har ikke påvist klinisk relevante genotoksiske egenskaber.

Reproduktionstoksicitet

I dyrestudier blev der observeret ganespalte hos rotter, mus, hamstere, kaniner, hunde og primater; men ikke hos heste og får. I nogle tilfælde var disse afvigelser kombineret med defekter i centralnervesystemet og hjertet. Hos primater blev der observeret hjernepåvirkning efter eksponering. Desuden kan intrauterin vækst blive forsinket. Alle disse virkninger er observeret ved høje doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumcitrat

Hydroxypropylbetadex

Citronsyre, vandfri

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Der er blevet beskrevet forskellige typer af uforligeligheder for dexamethason og følgende lægemidler. Dexacur bør derfor ikke blandes med opløsninger, der indeholder følgende lægemidler:

* Amikacin
* Chlorpromazin
* Daunorubicin
* Diphenhydramin
* Doxapram
* Doxorubicin
* Galliumnitrat
* Glycopyrroniumbromid
* Hydromorphon
* Idarubicin
* Lorazepam
* Metaraminol
* Ondansetron
* Prochlorperazin
* Vancomycin

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet ved brug er påvist i 48 timer ved 25 °C for det fortyndede præparat i forskellige opløsninger, se pkt. 6.6.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Klar, farveløs type I glasampul med 1 ml eller 2 ml.

Pakningsstørrelser: 3×1 ml og 3×2 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Dexacur er kun til engangsbrug og eventuelt overskydende opløsning skal kasseres umiddelbart efter åbning af ampullen.

Kun klare opløsninger bør anvendes. Må ikke anvendes, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler.

Dexacur kan tilsættes i en af følgende opløsninger:

- Glucose (5 %)

- 9 mg/ml natriumchloridopløsning (0,9 %)

- Ringer-laktat-opløsning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Abboxia AB

Box 50

431 21 Mölndal

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

63779

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. juni 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. maj 2022

1. [www.recoverytrial.net](http://www.recoverytrial.net) [↑](#footnote-ref-1)
2. (kilde: 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 [↑](#footnote-ref-2)
3. (kilde: 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 [↑](#footnote-ref-3)