

20. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dexamethason "Krka", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

31254

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dexamethason "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ampul a 1 ml indeholder 4 mg dexamethasonphosphat (som dexamethasonnatrium­phosphat).

Hver ampul a 2 ml indeholder 8 mg dexamethasonphosphat (som dexamethasonnatrium­phosphat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver ampul a 1 ml indeholder cirka 3 mg natrium.

Hver ampul a 2 ml indeholder cirka 6 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning (injektions-/infusionsvæske)

Injektions-/infusionsvæsken, opløsning, er en klar, farveløs til lysegul opløsning, praktisk taget fri for partikler.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

**Systemisk administration:**

* cerebralt ødem forbundet med cerebral tumor, neurokirurgiske indgreb, hjerneabsces, bakteriel meningitis (f.eks. tuberkulose, tyfus, brucellose)
* polytraumatisk shock/forebyggelse af posttraumatisk shocklunge-syndrom
* alvorligt, akut astmaanfald
* indledende parenteral behandling af omfattende, akutte, alvorlige hudsygdomme såsom erytrodermi, pemphigus vulgaris, akut eksem
* indledende parenteral behandling af autoimmune sygdomme såsom systemisk lupus erythematosus (især viscerale former)
* aktiv reumatoid artrit med et alvorligt, progressivt forløb, f.eks. hurtigt forløbende destruktive former og/eller med ekstraartikulære manifestationer
* palliative behandling af maligne tumorer
* forebyggelse og behandling af post-operativ eller cytostatikainduceret opkastning som del af antiemetiske behandlinger.
* Dexamethason "Krka" er indiceret til 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:**

* Intraartikulær injektion: vedvarende inflammation i et eller få led efter general behandling af kroniske inflammatoriske ledsygdomme, aktiveret osteoarthritis, akutte former for *periarthropathia humeroscapularis*
* Infiltrationsbehandling (på tvingende indikation): non-bakteriel tendovaginitis og bursitis, periartrit, insertionel tendinopati
* Oftalmologi: subkonjunktival administration i ikke-infektiøs keratokonjunktivitis, scleritis (bortset fra nekrotiserende scleritis), *uveitis anterior* og *intermedia.*

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosering afhænger af sygdommens art og sværhedsgrad og den enkelte patients respons på behandlingen. Generelt set administreres relativt høje indledende doser, og de bør være signifikant højere ved akutte alvorlige former end ved kroniske sygdomme.

Medmindre andet er ordineret, gælder følgende doseringsanbefalinger:

Systemisk administration:

* Cerebralt ødem:

Voksne: indledende dosis afhængigt af årsag og sværhedsgrad 8‑10 mg (op til 80 mg) i.v., efterfulgt af 16‑24 mg (op til 48 mg)/dag i.v., opdelt i 3‑4 (6) individuelle doser i 4‑8 dage. En længerevarende lavere dosisadministration af Dexamethason "Krka" kan blive nødvendig i forbindelse med strålebehandling og konservativ behandling af inoperable hjernetumorer.

* Cerebralt ødem på grund af bakteriel meningitis: 0,15 mg/kg legemsvægt hver 6. time i 4 dage, børn 0,4 mg/kg legemsvægt hver 12. time i 2 dage; begyndende før første administration af antibiotika. Alvorlige tilfælde, toksiske tilstande (f.eks. tuberkulose, tyfus; kun samtidig med infektionsbehandling): 4‑20 mg/dag i.v., i enkelte tilfælde (f.eks. tyfus) indledningsvist op til 200 mg.

De officielle retningslinjer vedrørende anvendelse af kortikoidbehandling som passende behandling af infektionssygdomme skal tages i betragtning.

* Posttraumatisk shock/forebyggelse af posttraumatisk shocklunge-syndrom: indledningsvist 40‑100 mg (børn 40 mg) i.v., en gentagen dosis efter 12 timer eller 16‑40 mg hver 6. time i 2‑3 dage.
* Alvorligt, akut astmaanfald: voksne: 8‑20 mg i.v. så tidligt som muligt.

Børn: 0,15‑0,3 mg/kg legemsvægt i.v. Doser skal om nødvendigt gentages, baseret på individuel respons og klinisk behov.

* Akutte hudsygdomme: afhængigt af sygdommens art og omfang daglige doser 8‑40 mg i.v., i alvorlige tilfælde op til 100 mg. Efterfulgt af behandling med faldende doser
* Aktive faser af reumatiske systemiske sygdomme: systemisk lupus erythematosus 6‑16 mg/dag
* Aktiv reumatoid artrit med et alvorligt, progressivt forløb: med hurtigt destruktive former 12‑16 mg/dag, med ekstraartikulære manifestationer 6‑12 mg/dag
* Palliativ behandling af maligne tumorer: indledningsvist 8‑16 mg/dag, i forbindelse med længerevarende behandling 4‑12 mg/dag.
* Forebyggelse og behandling af cytostatikainduceret opkastning i forbindelse med antiemetisk behandling: 8‑20 mg i.v. før påbegyndelse af kemoterapi, derefter 4‑8 mg en til to gange dagligt i 2‑3 dage efter behov (moderat emetogen kemoterapi) eller op til 3‑4 dage (højemetogen kemoterapi)
* Forebyggelse og behandling af post-operativ opkastning: en enkelt dosis på 4‑8 mg i.v. før start på operationen; hos børn over 2 år: 0,15 mg/kg legemsvægt (maks. op til 8 mg).
* Behandling af COVID‑19: Voksne patienter 6 mg i.v. én gang dagligt i op til 10 dage.

*Pædiatrisk population:* Pædiatriske patienter (unge på 12 år eller ældre) anbefales at tage 6 mg pr. dosis i.v., 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.

Lokal administration:

Lokal infiltrations- og injektionsbehandling udføres normalt med 4‑8 mg; 2 mg dexamethasonnatriumphosphat er tilstrækkeligt, hvis det injiceres i mindre led eller administreres via subkonjunktival injektion.

Administration

Dexamethason "Krka" skal administreres via langsom (over 2‑3 minutter) intravenøs injektion, eller via infusion, men kan også administreres intramuskulært, hvis der opstår problemer med venøs adgang, og blodcirkulationen er tilstrækkelig. Dexamethason "Krka" kan også administreres via infiltration og via intraartikulær eller subkonjunktival injektion. Behandlingsvarigheden afhænger af indikationen.

I forbindelse med hypotyroidisme eller levercirrhose, kan lave doser være tilstrækkeligt, eller en dosisreduktion kan være nødvendig.

Administration via intraartikulær injektion skal anses for at være åbent ledindgreb og udføres under strenge aseptiske forhold. En enkelt intraartikulær injektion er normalt tilstrækkelig til effektiv symptomlindring. Hvis en gentagen injektion skulle være nødvendig, må den ikke administreres tidligere end efter 3‑4 uger. Der må ikke anvendes mere end 3‑4 injektioner på ét led. En medicinsk undersøgelse af leddet er påkrævet, især efter gentagne injektioner.

Infiltration: Området med den største smerte eller senefæster er infiltreret med Dexamethason "Krka". Forsigtig, injicér ikke i sene! Hyppige injektioner skal undgås, og strenge aseptiske forholdsregler skal overholdes.

Hvis høje doser er påkrævet i en enkelt behandling, skal det overvejes at anvende lægemidler med dexamethason af en højere styrke/volumen.

Anvendelsesegnethed

Kun klare opløsninger må anvendes. Indholdet af ampullen er beregnet til engangsbrug. Eventuel overskydende injektionsvæske skal bortskaffes.

Se pkt. 6.6. for oplysninger om forligelighed.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Systemisk svampeinfektion; systemisk infektion, medmindre der anvendes specifik infektionsbehandling.

Intraartikulær injektion er kontraindiceret i følgende tilfælde

* hvis der er infektionen i eller meget tæt på det led, der skal behandles
* ved bakteriel artrit
* ved ustabilitet i det led, der skal behandles
* ved blødningstendens (spontan eller på grund af antikoagulantia)
* ved periartikulær forkalkning
* ved avaskulær knoglenekrose
* ved seneruptur
* ved Charcots led

Infiltration uden kausal yderligere behandling er kontraindiceret, hvis der er infektionen i administrationsområdet, og det samme er subkonjunktival administration i forbindelse med virale, bakterielle og mykotiske øjensygdomme eller skader og sår på hornhinden.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Enkelte tilfælde af alvorlige anafylaktiske reaktioner med kredsløbskollaps, hjertestop, arytmi, bronchospasme og/eller hypotension eller hypertension er observeret i forbindelse med anvendelsen af Dexamethason "Krka".*

Behandling med Dexamethason "Krka" 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 som tuberkulose eller hepatitis B kan genaktiveres.

I situationer med særlig fysisk belastning (traume, operation, fødsel osv.) under behandling med Dexamethason "Krka" kan en midlertidig dosisstigning være nødvendig.

Behandling med Dexamethason "Krka" bør kun administreres i tilfælde af de strengeste indikationer og, om nødvendigt, yderligere målrettet infektionsbehandling, hvis noget af følgende er til stede:

* akutte virusinfektioner (hepatitis B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, herpetisk keratitis)
* HBsAG-positiv kronisk aktiv hepatitis
* cirka 8 uger før til 2 uger efter vaccinationer med levende vacciner
* systemiske mykoser og parasitsygdomme (f.eks. nematoder)
* hos patienter med formodet eller bekræftet strongyloidiasis (infektion med trådorm) kan glukokortikoider medføre aktivering og masseformering af disse parasitter
* poliomyelitis
* lymphadenitis efter BCG-vaccination
* akutte og kroniske bakterieinfektioner
* brug kun til patienter, der tidligere har haft tuberkulose, hvis de er under tuberkulostatisk beskyttelse.

Derudover bør behandling med Dexamethason "Krka" kun administreres i tilfælde af de stærkeste indikationer, og om nødvendigt skal yderligere specifik behandling implementeres for:

* gastrointestinale sår
* osteoporose
* alvorlig hjerteinsufficiens
* forhøjet blodtryk, der er vanskeligt at kontrollere
* diabetes mellitus, der er vanskelig at kontrollere
* psykiatriske tilstande (også i sygdomshistorien), herunder suicidalitet: neurologisk eller psykiatrisk monitorering anbefales
* snævervinklet og åbenvinklet glaukom: oftalmologisk monitorering og tillægsbehandling anbefales
* hornhindesår og hornhindeskader: oftalmologisk monitorering og tillægsbehandling anbefales.

Synsforstyrrelse

Synsforstyrrelse kan rapporteres ved systemisk og topikal brug af kortikosteroider. Hvis en patient oplever symptomer såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, skal det overvejes at henvise patienten til en øjenlæge for evaluering af mulige årsager, der kan inkludere katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), der er blevet rapporteret efter systemisk og topikal brug af kortikosteroider.

På grund af risikoen for perforation af tarmen, må Dexamethason "Krka" kun bruges i akutte indikationer og under relevant overvågning for:

* alvorlig ulcerativ colitis med risiko for perforation, muligvis uden peritoneal irritation
* diverticulitis
* entero-anastomose (umiddelbart postoperativt).

Tegn på peritoneal irritation efter gastrointestinal perforation kan udeblive hos patienter, der får høje doser af glukokortikoider.

Muligheden for et øget behov for insulin eller orale antidiabetika skal tages i betragtning, når Dexamethason "Krka" administreres til diabetikere.

Regelmæssig monitorering af blodtrykket er nødvendig under behandling med Dexamethason "Krka", særligt når der administreres højere doser og hos patienter med højt blodtryk, der er vanskeligt at kontrollere.

På grund af risikoen for forværring af tilstanden bør patienter med alvorlig hjerteinsufficiens monitoreres nøje.

I forbindelse med høje doser af dexamethason kan der forekomme bradykardi.

Alvorlige anafylaktiske reaktioner kan forekomme.

Risikoen for senelidelser, tendinitis og seneruptur øges, når fluoroquinoloner og glukokortikoider administreres samtidigt.

Samtidig myasthenia gravis kan indledningsvist forværres under behandling med Dexamethason "Krka".

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

Ved høje doser skal det sikres, at kaliumindtaget er tilstrækkeligt, og at natriumindtaget er begrænset. Niveauerne af kalium i serum skal monitoreres.

Pludselig seponering af behandlingen efter cirka 10 dage kan medføre forværring eller tilbagefald af den underliggende sygdom og akut adrenokortikal insufficiens/kortison-abstinenssymptom. Derfor skal dosis reduceres langsomt, hvis behandlingen skal seponeres.

Visse virussygdomme (skoldkopper, mæslinger) kan være alvorlige hos patienter, der behandles med glukokortikoider. 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 Dexamethason "Krka", skal en forebyggende behandling om nødvendigt iværksættes.

Hos COVID‑19-patienter bør behandling med systemiske kortikosteroider 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.

Efter markedsføringen er der rapporteret om tumorlysesyndrom (TLS) hos patienter med hæmatologiske maligniteter efter brug af dexamethason alene eller i kombination med andre kemoterapeutiske midler. Patienter med høj risiko for TLS, såsom patienter med høj proliferationsrate, høj tumorbyrde og høj følsomhed over for cytotoksiske midler, skal monitoreres tæt, og der bør tages passende forholdsregler.

Intravenøs administration skal være en langsom (over 2‑3 minutter) injektion, da der ved for hurtig injektion kan opstå bivirkninger såsom ubehagelig prikken eller paræstesi.

Dexamethason "Krka" er beregnet til kortvarig anvendelse. Hvis den bruges forkert over en længere periode, skal yderligere advarsler og forsigtighedsregler, som beskrevet for langvarig administration af lægemidler, der indeholder glukokortikoider, overvejes.

Mulige systemiske bivirkninger og interaktioner skal tages i betragtning efter lokal administration.

Intraartikulær administration af glukokortikoider øger risikoen for infektioner i led. Langvarig administration og gentagne injektioner af glukokortikoider i vægtbærende led kan forværre slidrelaterede ændringer i leddene. Dette skyldes sandsynligvis overbelastning af de berørte led, efter at smerter eller andre symptomer er lindret.

*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.

*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).

*Lokal oftalmologisk brug:*

Cushings syndrom og/eller adrenal suppression kan forekomme efter systemisk absorption af oftalmologisk dexamethason under intensiv eller langvarig behandling hos prædisponerede patienter, herunder børn og patienter behandlet med CYP3A4-hæmmere (herunder ritonavir og cobicistat). I disse tilfælde skal behandlingen gradvist seponeres.

Der bør udvises forsigtighed ved subkonjunktival administration af steroider, da dette kan forbindes med en potentiel risiko for fortynding eller smeltning af sclera.

Børn og unge

*Præmature nyfødte:*

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

I børns vækstfase skal benefit/risk-balancen ved behandling med Dexamethason "Krka" vurderes nøje.

Ældre patienter

Da ældre patienter har øget risiko for at få osteoporose, skal benefit/risk-balancen ved behandling med Dexamethason "Krka" vurderes nøje.

Anvendelsen af Dexamethason "Krka" kan føre til positive resultater i dopingkontroller.

**Vigtige oplysninger om nogle af indholdsstofferne**

Dexamethason "Krka" 4 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 3 mg natrium pr. ampul, svarende til 0,15 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dexamethason "Krka" 8 mg/2 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel indeholder 6 mg natrium pr. ampul, svarende til 0,3 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

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

Østrogener (f.eks. orale kontraceptiva): Halveringstiden af glukokortikoider kan blive forlænget. Derfor kan virkningen af kortikoider være øget.

Lægemidler, der inducerer CYP3A4, f.eks. rifampicin, fenytoin, carbamazepin, barbiturater og primidon: Virkningen af kortikoider kan være reduceret.

CYP3A4-hæmmere (herunder ketoconazol, itraconazol, ritonavir og cobicistat) kan nedsætte clearance af dexamethason, hvilket kan medføre en stigning i virkningen og adrenal suppression/Cushings syndrom. Denne kombination bør undgås, undtagen i tilfælde hvor fordelen ved behandlingen opvejer den øgede risiko for systemiske bivirkninger af kortikosteroider. Hvis dette er tilfældet, skal patienter monitoreres for virkningerne af systemiske kortikosteroider.

Efedrin: Metablismen af glukokortikoider kan være accelereret, og dermed kan deres effektivitet være nedsat.

ACE-hæmmere: Øget risiko for ændringer i antallet af blodlegemer.

Hjerteglykosider: Virkningen af glykosider kan være øget ved kaliummangel.

Saluretika/laksativer: Udskillelse af kalium kan være øget.

Antidiabetika: Den hypoglykæmiske virkning kan være reduceret.

Coumarinderivater: Den antikoagulerende effekt kan være reduceret eller øget. Dosisjustering af antikoagulanten kan blive nødvendig ved samtidig administration.

Non-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAID’er), salicylater og indometacin: Risikoen for gastrointestinale sår og gastrointestinal blødning er øget.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia: Den muskelrelakserende virkning kan vare længere.

Atropin, andre antikolinerge midler: Yderligere stigninger i intraokulært tryk er mulige under samtidig brug.

Praziquantel: Kortikosteroider kan medføre et fald i koncentrationen af praziquantel i blodet.

Chloroquin, hydroxychloroquin, mefloquin: Der er en øget risiko for myopatier, kardiomyopatier.

Protirelin: Reduceret stigning i TSH kan bemærkes ved administration af protirelin.

Immunsuppressiva: Øget modtagelighed over for infektioner og mulig forværring eller manifestation af latente infektioner. Derudover, for cyclosporin: indholdet af cyclosporin i blodet er øget: Der er en forhøjet risiko for anfaldt.

Fluoroquinoloner kan øge risikoen for senelidelser.

Virkningen på undersøgelsesmetoder:

Hudreaktioner i allergitest kan blive undertrykt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dexamethason passerer placenta. Under graviditeten, specielt i første trimester, må medicinen kun administreres efter omhyggelig vurdering af benefit-risk.

Ved langvarig behandling med glukokortikoider under graviditeten kan vækstforstyrrelser hos fostret ikke udelukkes.

Administration af kortikosteroider til drægtige dyr kan medføre abnormiteter i fostrets udvikling, herunder ganespalte, intrauterin væksthæmning og påvirkning af hjernens vækst og udvikling. Der er ikke bevis for, at kortikosteroider medfører en øget forekomst af medfødte abnormiteter, såsom læbe- og ganespalte, hos mennesker (se pkt. 5.3).

Hvis glukokortikoider administreres mod slutningen af graviditeten, er der en risiko for atrofi af fostrets binyrebark, hvilket kan nødvendiggøre, at den nyfødte skal have substitutionsbehandling, som langsomt skal reduceres.

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 brystmælk. Der har ikke været nogen kendte tilfælde af skade på barnet. Ikke desto mindre skal medicinen anvendes under de strengeste indikationer under amning. Hvis sygdommen kræver højere doser, bør amning ophøre.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der har ikke været tegn på, at Dexamethason "Krka" påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det samme gælder arbejde uden at have et sikkert greb.

**4.8 Bivirkninger**

Risikoen for bivirkninger er lav under kortvarig behandling med dexamethason med undtagelse af parenteral højdosis-behandling, hvor ændringer i elektrolytter, forekomst af ødem, mulig blodtryksstigning, hjertestop, hjerterytmeforstyrrelser eller krampeanfald kan forekomme, og kliniske manifestationer af infektioner kan også observeres under kortvarig behandling. Opmærksomheden bør rettes mod mulige sår i mave eller tarm (ofte stressbetingede), fordi kortikoidbehandling kan reducere deres symptomer, og mod nedsat af glucosetolerance.

Følgende bivirkninger kan forekomme. De er i høj grad afhængige af dosis og varighed af behandlingen, så hyppigheden kan ikke angives:

*Infektioner og parasitære sygdomme:*

Maskering af infektioner, manifestation og forværring af virusinfektioner, svampeinfektioner, infektioner med bakterier og parasitter samt opportunistiske infektioner, aktivering af strongyloidiasis (se pkt. 4.4).

*Blod og lymfesystem:*

Moderat leukocytose, lymfocytopeni, eosinofeni, polycytæmi.

*Immunsystemet:*

Overfølsomhedsreaktion (f.eks. medicinsk induceret exanthema), alvorlige anafylaktiske reaktioner, såsom arytmier, bronchospasme, hypo- eller hypertension, kredsløbskollaps, hjertestop, svækkelse af immunsystemet.

*Det endokrine system:*

Cushings syndrom (typiske symptomer: måneansigt, central fedme og plethora), adrenal suppression (se pkt. 4.4).

*Metabolisme og ernæring:*

Natriumretention med ødem, øget udskillelse af kalium (risiko for arytmier), vægtstigning, nedsat glucosetolerance, diabetes mellitus, hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi, øget appetit.

*Psykiske forstyrrelser:*

Depression, irritabilitet, eufori, øget energiniveau, psykoser, mani, hallucinationer, emotionel labilitet, angst, søvnforstyrrelser, suicidalitet.

*Nervesystemet:*

Pseudotumor cerebri, manifestation af latent epilepsi, stigning i følsomhed over for anfald i manifest epilepsi.

*Øjne:*

Katarakt, især med posterior subkapsulær opacitet, glaukom, forværring af symptomer forbundet med hornhindesår, øget forekomst af virus-, svampe- og bakterieinfektioner i øjet, forværring af bakterieinfektioner i hornhinde, ptose, mydriasis, chemosis, iatrogen scleral perforation, korioretinopati. Sjældne tilfælde af reversibel exophthalmos, og efter subkonjunktival administration også herpes simplex keratitis, corneaperforation i tilfælde af eksisterende keratitis, sløret syn (se også pkt. 4.4).

*Hjerte:*

Hypertrofisk kardiomyopati hos for tidligt fødte børn (se pkt. 4.4).

*Vaskulære sygdomme:*

Hypertension, øget risiko for aterosklerose og trombose, vasculitis (også som abstinenssyndrom efter langvarig behandling), øget kapillærskørhed.

*Mave-tarm-kanalen:*

Gastrointestinale sår, gastrointestinal blødning, pancreatitis, mavegener, hikke.

*Hud og subkutane væv:*

Striae rubra, atrofi, telangiektasi, petekkier, ekkymose, hypertrichose, steroidinduceret akne, rosacea-lignende (perioral) dermatitis, ændringer i hudpigmentering.

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Myopati, muskelatrofi og -svaghed, osteoporose (dosisafhængig, muligvis også ved kortvarig administration), aseptisk knoglenekrose, senelidelser, tendinitis, seneruptur, epidural lipomatose, væksthæmning hos børn.

*Det reproduktive system og mammae:*

Forstyrrelser i kønshormonudskillelsen (som en følge heraf: uregelmæssig menstruation op til amenorré, hirsutisme, impotens).

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:*

Forsinket sårheling.

*Lokal administration:*

Lokal irritation og intolerabilitetsreaktioner er mulige (varmefølelse, langvarige smerter), især i forbindelse med oftalmologisk anvendelse. Hudatrofi og atrofi af subkutant væv ved injektionsstedet kan ikke udelukkes, hvis kortikoider ikke injiceres omhyggeligt i ledkaviteten.

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

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Akutte intoksikationer med dexamethason kendes ikke. I tilfælde af kronisk overdosering kan en stigning i bivirkninger (se pkt. 4.8), især endokrine, metaboliske og elektrolytrelaterede virkninger, forventes.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Corticosteroider til systemisk brug, glucocorticoider.

ATC-kode: H 02 AB 02.

Dexamethason er et monofluorineret glukokortikoid med udtalte antiallergiske, antiinflammatoriske og membranstabiliserende egenskaber og virkninger på kulhydrat-, protein- og fedtmetabolisme. Dexamethason har cirka 7,5 gange større glukokortikoid­virkning end prednisolon og prednison, og sammenlignet med hydrokortison har det en 30 gange større virkning, og mangler mineralokortikoide virkninger.

Glukokortikoider, f.eks. dexamethason, udøver deres biologiske virkninger ved at aktivere transskriptionen af kortikosteroidfølsomme gener. De antiinflammatoriske, immunsuppressive og antiproliferative virkninger er forårsaget af reduceret dannelse, frigørelse og aktivitet af inflammatoriske mediatorer, ved hæmningen af specifikke funktioner og migrationen af inflammatoriske celler. Desuden kan virkningen af sensibiliserede T-lymfocytter og makrofager på målceller blive forhindret af kortikosteroider.

Når det er nødvendigt med langvarig kortikoidbehandling, skal muligheden for induktion af forbigående adrenal insufficiens overvejes. Undertrykkelsen af hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen afhænger også af individuelle faktorer.

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 = 2104)** | **Almindelig pleje**  **(N = 4321)** | **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.2***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **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**

Dexamethason binder dosisafhængigt til plasmaalbuminer. Ved meget høje doser cirkulerer størstedelen frit i blodet. I tilfælde af hypoalbuminæmi stiger andelen af det ubundne (aktive) kortikosteroid. Fire timer efter intravenøs administration af radioaktivt mærket dexamethason til mennesker er den maksimale koncentration af dexamethason i *liquor* er cirka 1/6 af dets plasmakoncentration.

Med en biologisk halveringstid på mere end 36 timer tilhører dexamethason glukokortikoiderne med en meget langvarig virkning. På grund af dets langvarige virkning kan akkumulering og overdosering forekomme ved daglig, kontinuerlig administration af dexamethason.

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid af dexamethason i serum hos voksne er cirka 250 minutter (+80 minutter). Det udskilles hovedsageligt via nyrerne i form af frit alkohol fra dexamethason. Det metaboliseres delvist. Ligesom glucoronater eller sulfat udskilles metabolitterne også primært via nyrerne. Nedsat nyrefunktion påvirker ikke i væsentlig grad eliminationen af dexamethason. Eliminationshalveringstiden er forlænget ved alvorlig leversygdom.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I dyreforsøg blev ganespalte observeret hos rotter, mus, hamstere, kaniner, hunde og primater; 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**

Dinatriumedetat

Kreatinin

Natriumcitrat, vandfri

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter fortynding:

Kemisk og fysisk stabilitet ved brug er påvist i 48 timer ved 15‑25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering.

Hvis lægemidlet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold efter åbning brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Dexamethason "Krka" 4 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Ampul mærket med hvid plet og gul ring (glastype I, ravfarvet glas):

Pakningsstørrelser: 1, 3, 5, 10, 20, 25, 50 og 100 ampuller a 1 ml injektions-/infusions­væske, opløsning, pakket i PVC-aluminiumblisterpakninger, i en æske.

Dexamethason "Krka" 8 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

Ampul mærket med hvid plet og to røde ringe (glastype I, ravfarvet glas):

Pakningsstørrelser: 1, 3, 5, 10, 20, 25, 50 og 100 ampuller a 2 ml injektions-/infusions­væske, opløsning, pakket i PVC-aluminiumblisterpakninger, i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dexamethason "Krka" 4 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, og Dexamethason "Krka" 8 mg/2 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, administreres fortrinsvis via direkte intravenøs injektion eller injektion ind i infusionsslangen. Injektions-/infusions­væske, opløsning, er kompatibel med de følgende infusionsopløsninger (hver gang 250 og 500 ml) og er bestemt til anvendelse inden for 48 timer:

* isotonisk saltvandsopløsning
* Ringers opløsning
* glucoseopløsning, 5 %
* glucoseopløsning, 10 %

Ved anvendelse i kombination med infusionsvæsker, opløsning, bør hver leverandørs oplysninger på deres infusionsvæsker, opløsning, herunder oplysninger vedrørende kompatibilitet, kontraindikationer, bivirkninger og interaktioner overvejes.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

4 mg/ml: 61379

8 mg/2 ml: 61380

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. marts 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

20. november 2023

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