

 9. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dexamethasone phosphate "Accord", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

32943

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dexamethasone phosphate "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, indeholder 4,0 mg dexametasonfosfat (som dexametasonnatriumfosfat).

2 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, indeholder 8,0 mg dexametasonfosfat (som dexametasonnatriumfosfat).

5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, indeholder 20,0 mg dexametasonfosfat (som dexametasonnatriumfosfat).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Natrium: 1 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, indeholder 1,4 mg natrium.

Hvert hætteglas med 1 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, indeholder 1,4 mg natrium.

Hvert hætteglas med 2 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, indeholder 2,8 mg natrium.

Hvert hætteglas med 5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, indeholder 6,8 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

En klar, farveløs væske

pH: 7,00‑8,50

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Systemisk anvendelse

*Intravenøs eller intramuskulær administration*

Dexamethasone phosphate "Accord" anbefales til systemisk administration som intravenøs eller intramuskulær injektion, når oral behandling ikke kan lade sig gøre eller ikke er ønskværdigt, ved følgende tilstande:

* Cerebralt ødem, som skyldes en cerebral tumor, neurokirurgiske indgreb, hjerneabsces, bakteriel meningitis.
* Posttraumatisk shock og profylakse af posttraumatisk shocklunge (ARDS).
* Coronavirussygdom 2019 (COVID-19) hos voksne og unge patienter (12 år og ældre, med en legemsvægt på mindst 40 kg), som har behov for supplerende iltbehandling.
* Anafylaktisk shock (efter indledende injektion af adrenalin).
* Svært akut astmaanfald.
* Indledende parenteral behandling af omfattende, akutte, svære hudsygdomme, såsom erytrodermi, pemfigus vulgaris, akut eksem.
* Indledende parenteral behandling af autoimmune sygdomme, såsom systemisk lupus erythematosus (især viscerale former).
* Aktiv reumatoid artrit med et svært progressivt forløb, fx hurtigt forløbende destruktive former og/eller med ekstraartikulære manifestationer.
* Svære infektionssygdomme med toksiske tilstande (fx tuberkulose, tyfus, brucellose), kun med passende behandling af infektionen.
* Palliativ behandling af maligne tumorer.
* Profylakse og behandling af postoperativ eller cytostatika-induceret opkastning relateret til antiemetiske behandlingsforløb.

Subkutan administration

* Palliativ behandling af maligne tumorer og forebyggelse samt behandling af kemoterapi-induceret kvalme og opkastning (CINV).

Ved palliativ pleje kan patienter, der får kortikosteroider mod symptomer såsom udmattelse, anoreksi, refraktær kvalme og opkastning eller adjuverende analgesi og symptomatisk behandling af rygmarvskompression eller forhøjet intrakranielt tryk, få Dexamethasone phosphate "Accord" administreret subkutant (se pkt. 4.2) som alternativ til oral administration, når sidstnævnte er uacceptabelt eller ikke længere kan lade sig gøre.

Lokal administration

* Intraartikulære og periartikulære injektioner mod persisterende inflammation i et eller flere led efter generel behandling af kronisk inflammatorisk ledsygdom, aktiveret artrose eller akutte former for periarthropathia humeroscapularis.
* Infiltrationsbehandling (på tvingende indikation) af non‑bakteriel tendovaginit og bursitis, periatrit, insertionel tendinopati.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis afhænger af sygdommens art og sværhedsgrad samt den enkelte patients respons på behandlingen. Generelt skal der anvendes relativt høje indledende doser, og de bør være markant højere ved akutte, svære tilstande end ved kroniske sygdomme.

Nedenstående doseringsskemaer anbefales:

Systemisk administration

Intravenøs eller intramuskulær anvendelse

*Voksne*

* *Cerebralt ødem*

Initialt 8‑10 mg (op til 80 mg) i.v., derefter 16‑24 mg (op til 48 mg)/dag i.v. som 3‑4 (6) individuelle doser over 4‑8 dage. Langvarig administration af Dexamethasone phosphate "Accord" ved lavere doser kan være nødvendigt under strålebehandling og som en del af konservativ behandling af inoperable hjernetumorer.

Cerebralt ødem pga. bakteriel meningitis: 0,15 mg/kg legemsvægt hver 6. time i 4 dage.

* *Posttraumatisk shock og forebyggelse af posttraumatisk shocklunge*

Initialt 40‑100 mg i.v. gentaget efter 12 timer. Alternativt 16‑40 mg hver 6. time i 2‑3 dage.

* *Behandling af COVID-19*

6 mg i.v. én gang dagligt i op til 10 dage. Behandlingens varighed skal styres af klinisk respons og individuelle patientbehov. Ældre patienter, nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion – der er ikke behov for dosisjustering.

* *Anafylaktisk shock*

40‑100 mg i.v. efter en initial intravenøs injektion af adrenalin. Dosis kan gentages ved behov.

* *Svært akut astmaanfald*

8‑20 mg i.v. så tidligt som muligt. Injektionen kan gentages ved behov med en dosis på 8 mg hver 4. time. Intravenøs aminofyllin kan administreres som tillæg.

* *Akutte hudsygdomme*

Daglige doser på 8‑40 mg i.v., i enkelttilfælde op til 100 mg, efterfulgt af oral behandling med faldende doser.

* Aktive faser af *systemisk reumatisk sygdom* som for eksempel *systemisk lupus erythematosus*

Daglige doser på 6‑16 mg.

* *Aktiv reumatoid artrit med et svært progressivt forløb*

Daglige doser på 12‑16 mg til behandling af hurtigt progredierende sygdom. Daglige doser på 6‑12 mg anbefales ved ekstraartikulære manifestationer.

* *Svær infektionssygdom* med toksiske tilstande (fx tuberkulose, tyfus), kun som tillæg til behandling af infektionen.

Daglige doser på 4‑20 mg i.v. I enkelte tilfælde (fx tyfus) indledningsvis op til 200 mg.

* *Palliativ behandling af maligne tumorer*

Indledningsvis 8‑16 mg/dag, ved længerevarende behandling 4‑12 mg/dag.

* *Profylakse og behandling af cytostatika-induceret opkastning relateret til antiemetiske behandlingsforløb*

10‑20 mg i.v. før påbegyndelse af kemoterapi, derefter, ved behov, 2 til 3 gange dagligt 4‑8 mg over 1‑3 dage (moderat emetogen terapi) eller op til 6 dage (højemetogen kemoterapi).

* *Profylakse og behandling af postoperativ opkastning*

Individuelle doser på 8‑20 mg i.v. før påbegyndelse af operationen.

Subkutan administration

* *Palliativ behandling* af maligne tumorer, forebyggelse samt behandling af *kemoterapi-induceret kvalme og opkastning (CINV)*

Ved palliativ pleje kan Dexamethasone phosphate "Accord" administreres subkutant som injektion eller kontinuerlig subkutan infusion (CINV). Doserne ligger sædvanligvis i intervallet 4,8 mg til 19,3 mg i løbet af 24 timer, under hensyntagen til lokale kliniske retningslinjer. Doserne skal titreres efter respons.

*Pædiatrisk population*

* *Cerebralt ødem* pga. bakteriel meningitis

0,4 mg/kg legemsvægt hos børn hver 12. time i 2 dage, som påbegyndes før den første administration af antibiotika.

* *Posttraumatisk shock og forebyggelse af posttraumatisk shocklunge (ARDS)*

Initialt 40 mg i.v. til børn, gentaget efter 12 timer.

* *Behandling af COVID-19*

Til unge i alderen 12 år og ældre anbefales 6 mg/dosis i.v. én gang om dagen i op til 10 dage. Behandlingens varighed skal styres af klinisk respons og individuelle patientbehov.

* *Anafylaktisk shock*

40 mg i.v. til børn efter en indledende intravenøs injektion af adrenalin. Dosis kan om nødvendigt gentages.

* *Svært akut astmaanfald*

0,15‑0,3 mg/kg legemsvægt i.v. eller 1,2 mg/kg legemsvægt som bolus, efterfulgt af 0,3 mg/kg hver 4.‑6. time. Intravenøs aminofyllin kan administreres som tillæg.

* *Profylakse og behandling af postoperativ opkastning*

0,15‑0,5 mg/kg legemsvægt hos børn over 2 år, med en maksimal dosis på 16 mg.

Dexamethasone phosphate "Accord" frarådes generelt til præmature eller fuldbårne nyfødte (se pkt. 2 og 4.4).

Varigheden af behandlingen afhænger af det kliniske respons og den enkelte patients behov.

Ældre patienter og patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion: Der er ikke behov for dosisjusteringer.

Lokal anvendelse

Den anbefalede sædvanlige dosis til lokal infiltration eller intraartikulær administration er 4‑8 mg. En lavere dosis på 2 mg dexametasonfosfat er tilstrækkelig ved injektion i mindre led.

Administration

Varigheden af administrationen afhænger af indikationen.

Dexamethasone phosphate "Accord" kan gives uden blanding eller fortynding.

Intravenøs, intramuskulær, intraartikulær injektion eller infiltration.

Alternativt kan Dexamethasone phosphate "Accord" tilsættes, uden tab af styrke, til natriumchlorid 0,9 %, glukose 5 % eller Ringers opløsning og gives som intravenøs infusion:

* kontinuerligt eller intermitterende eller via drop til voksne
* over 15‑20 minutter til børn.

Ved palliativ pleje kan Dexamethasone phosphate "Accord" fortyndes med natriumchlorid 0,9 % opløsning og gives som kontinuerlig subkutan infusion (CSCI).

Infusionsblandinger skal anvendes inden for 24 timer, og de sædvanlige aseptiske teknikker til injektioner skal overholdes.

*Intraartikulær injektion* skal administreres under strengt aseptiske forhold. En enkelt intraartikulær injektion er generelt tilstrækkeligt til at lindre symptomer. Hvis det skønnes nødvendigt at give en yderligere injektion, må denne tidligst gives 3‑4 uger senere. Antal injektioner pr. led skal begrænses til 3‑4. En medicinsk undersøgelse af leddet er påkrævet, især efter gentagne injektioner.

*Lokal infiltration* skal udføres under strenge aseptiske forhold i området med de kraftigste smerter eller senevedhæftninger. Pas på ikke at give injektionen direkte ind i senen. Undgå administration med korte intervaller.

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

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**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 infektionsterapi.

Ved lokal intraartikulær injektion: Infektion i leddet eller tæt på det led der behandles, bakteriel artrit, ustabile led, blødningstendens (spontane eller som følge af antikoagulantia), periartikulær forkalkning, avaskulær knoglenekrose, seneruptur, Charcots led.

Ved lokal infiltrationsbehandling: Infektion på administrationsstedet, som ikke primært behandles med infektionsterapi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Risiko for anafylaktiske reaktioner

Hos enkelte patienter er der efter administration af dexametasonfosfat set svære anafylaktiske reaktioner med kredsløbssvigt, hjertestop, arytmier, bronkospasme og/eller hypotension eller hypertension.

Risiko for bakterie-, virus-, svampe- eller parasitinfektioner eller opportunistiske infektioner

På grund af immunosuppression kan behandling med dexametasonfosfat føre til en øget risiko for bakterie-, virus-, parasit- eller svampeinfektion eller opportunistisk infektion. Symptomer på en eksisterende infektion eller en infektion under udvikling kan blive maskeret, hvilket hæmmer diagnosticering. Latente infektioner, såsom tuberkulose eller hepatitis B, kan blive reaktiveret.

Hvis der under behandlingen med dexametasonfosfat opstår usædvanligt stressede situationer eller psykisk belastning (traume, operation, fødsel osv.), kan det være nødvendigt med en transitorisk dosisøgning.

COVID-19

Systemiske kortikosteroider bør ikke seponeres hos patienter, som allerede får systemiske (orale) kortikosteroider af andre årsager (fx patienter med KOL), som ikke kræver supplerende ilt.

Hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati blev rapporteret efter systemisk administration af kortikosteroider, herunder dexametason til præmature spædbørn. I størstedelen af de rapporterede tilfælde var dette reversibelt efter seponering af behandlingen. Hos præmature spædbørn, der behandles med systematisk dexametason, skal der udføres diagnostisk udredning og overvågning af hjertets funktion og struktur (se pkt. 4.8).

Fæokromocytomkrise

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

Særlige forsigtighedsregler:

Behandling med dexametasonfosfat må kun overvejes, når det er strengt nødvendigt, og sammen med målrettet infektionsterapi, i tilfælde af følgende sygdomme:

* Akut virusinfektion (hepatitis B*,* Herpes zoster, Herpes simplex,skoldkopper, herpes keratitis)
* HBsAg-positiv kronisk aktiv hepatitis
* Ca. 8 uger før og op til 2 uger efter vaccinationer med levende vacciner
* Systemiske svampeinfektioner
* Parasitoser (fx nematoder)
* Hvis patienten har formodet eller bekræftet strongyloidiasis (infektion med trådorm), kan glukokortikoider føre til aktivering og masseformering af parasitter
* Poliomyelitis
* Lymfadenitis efter calmette-vaccination
* Akutte og kroniske bakterieinfektioner
* Ved tuberkulose i anamnesen, må det kun anvendes sammen med tuberkulostatisk beskyttelse

Behandling med dexametasonfosfat må kun overvejes, når det er strengt nødvendigt, og sammen med målrettet terapi, i tilfælde af følgende sygdomme:

* Mave-tarm-sår
* Osteoporose
* Svær hjerteinsufficiens
* Ringe/utilstrækkeligt kontrolleret hypertension
* Ringe/utilstrækkeligt kontrolleret diabetes mellitus
* Psykiatrisk lidelse (herunder i anamnesen), inklusive selvmordstendens.

Overvågning af neurologisk eller psykisk tilstand anbefales.

* Snæver- og åbenvinklet glaukom. Oftalmologisk monitorering og samtidig anti-glaukom-behandling anbefales.
* Hornhindesår og hornhindeskader. Oftalmologisk monitorering og tillægsbehandling anbefales.

Mave-tarm-kanalen

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

På grund af risikoen for tarmperforation må dexametasonfosfat kun anvendes, når det er strengt nødvendigt, og der skal sikres omhyggelig overvågning ved følgende samtidige lidelser:

* Svær ulcerativ colitis med risiko for perforation, muligvis uden peritoneal irritation
* Divertikulit
* Entero-anastomose (umiddelbart postoperativt)

Risiko for senelidelser

Risikoen for senerelaterede symptomer, tendinitis og seneruptur øges, når fluoroquinolon og glukokortikoider administreres samtidigt.

Myasthenia gravis

Præeksisterende *myasthenia gravis* kan blive forværret under behandling med dexametasonfosfat.

Hjerte-kar-sygdom

Patienter med svær hjerteinsufficiens skal overvåges nøje, da der er risiko for forværring.

Der er risiko for bradykardi, hvis der anvendes høje doser af dexametason.

Under behandling med dexametasonfosfat skal blodtrykket måles regelmæssigt, især når der anvendes høje doser og hos patienter med højt blodtryk, der er vanskeligt at kontrollere.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Efter markedsføring er der rapporteret om tumorlysesyndrom (TLS) hos patienter med hæmatologiske maligniteter efter anvendelse af dexametason alene eller i kombination med andre kemoterapeutika. Patienter med høj risiko for TLS, såsom patienter med høj proliferationsrate, høj tumorbyrde og høj følsomhed over for cytotoksika, skal overvåges nøje, og der skal træffes passende forholdsregler.

Synsforstyrrelser

Der kan forekomme synsforstyrrelser ved systemisk og topikal anvendelse af kortikosteroider. Hvis patienten har symptomer såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, skal en henvisning til en oftalmolog overvejes med henblik at få vurderet mulige årsager. Disse omfatter katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme, såsom central serøs korioretinopati (CSC), som er blevet rapporteret efter anvendelse af systemiske eller topiske kortikosteroider.

Diabetes

Hos diabetespatienter skal der under behandling med dexametasonfosfat tages højde for øgede behov for insulin eller orale antidiabetika.

Kalium

Hvis der anvendes høje doser af kortikosteroider, skal det sikres, at kaliumindtaget er tilstrækkeligt, og det kan være nødvendigt at begrænse patientens natriumindtag. Kaliumniveauerne i serum skal overvåges.

Akut binyrebarkinsufficiens

Pludselig seponering af dexametasonfosfat efter administration i mere end ca. 10 dage kan føre til eksacerbation eller recidiv af den underliggende sygdom og til forekomst af akut binyreinsufficiens/kortisonabstinenssyndrom. Derfor skal dosis reduceres langsomt, når behandlingen skal seponeres.

Andet

Immunisering med inaktiverede (døde) vacciner kan i princippet foretages. Der skal dog tages højde for, at immunresponset og dermed vaccinen kan kompromitteres ved højere doser af kortikosteroider.

Samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistat-holdige præparater, forventes at øge risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinationen skal undgås, medmindre fordelene opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger af, og i dette tilfælde skal patienten overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.

Visse virussygdomme, for eksempel skoldkopper eller mæslinger, kan have et særligt alvorligt forløb hos patienter, der er i behandling med glukokortikoider. Immunkompromitterede patienter, som ikke definitivt har skoldkopper eller mæslinger i anamnesen, har en særlig høj risiko. Hvis en sådan patient under behandling med dexametasonfosfat kommer i kontakt med personer, der har skoldkopper eller mæslinger, skal der iværksættes forebyggende behandling ved behov.

Ved intravenøs administration skal injektionen gives langsomt i løbet af 2‑3 minutter. Efter en for hurtig administration kan der forekomme kortvarige og stort set harmløse bivirkninger i form af en ubehagelig prikken eller paræstesi, som varer i op til 3 minutter.

Dexametasonfosfat er kun beregnet til kortvarig brug. Hvis dette lægemiddel administreres over en længere periode, skal der tages højde for yderligere advarsler og forsigtighedsregler, som gælder for lægemidler, der indeholder glukokortikoider, som er beregnet til længerevarende brug.

*Ældre*

Da ældre patienter har højere risiko for at få bivirkninger og for osteoporose, skal benefit/risk-forholdet ved behandling med dexametasonfosfat nøje overvejes.

*Børn og unge*

Benefit-risk-forholdet ved behandling med dexametasonfosfat skal nøje overvejes hos børn, der er i vækstfasen.

*Præmature nyfødte*

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

Efter lokal administration skal der tages højde for mulige systemiske bivirkninger og interaktioner.

Intraartikulær administration

Intraartikulær administration af glukokortikoider øger risikoen for ledinfektioner. Langvarig og gentagen anvendelse af glukokortikoider i vægtbærende led kan forværre slidrelaterede læsioner. Dette skyldes sandsynligvis overbelastning af leddet efter lindring af smerter eller andre symptomer.

Dexamethasone phosphate "Accord" indeholder natrium:

Dette lægemiddel indeholder 1,4 mg natrium pr. ml opløsning, svarende til 0,07 % 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**

Non‑steroidale anti‑inflammatoriske lægemidler (NSAID), salicylater og indometacin

Der er en øget risiko for mave-tarm-sår og -blødning ved brug sammen med NSAID'er, salicylater og indometacin.

Østrogener (fx orale kontraceptiva

Glukokortikoiders halveringstid kan blive forlænget, når de bruges sammen med østrogener (fx orale kontraceptiva), og derfor kan den kortikoide virkning blive forstærket.

CYP3A4-induktorer

Lægemidler, der inducerer CYP3A4, såsom fenytoin, barbiturater, carbamazepin, primidon og rifampicin, kan forstærke kortikosteroiders metaboliske clearance, hvilket resulterer i nedsatte niveauer i blodet og nedsat fysiologisk aktivitet. Det kan være nødvendigt at justere dosis.

CYP3A4-hæmmere

CYP3A4-hæmmere (herunder ketoconazol, itraconazol og cobicistat) kan reducere dexametasons clearance, hvilket kan føre til en øget virkning og binyrebark­suppression/Cushings syndrom. Kombinationen skal undgås, medmindre fordelene opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. I dette tilfælde skal patienten overvåges for systemiske kortikosteroid effekter.

Antidiabetika

Den ønskede virkning ved hypoglykæmiske stoffer (herunder insulin) modvirkes af kortikosteroider.

Efedrin

Efedrin kan øge glukokortikoiders metabolisering og dermed reducere deres virkning.

Hjerteglykosider

Digoxin (hjerteglykosider) toksicitet kan blive fremskyndet af kortikosteroider via virkningen på elektrolytubalancen (kaliummangel).

Kalium-depleterende diuretika eller laksativer

Når kortikosteroider administreres samtidigt med kalium-depleterende diuretika eller laksativer, skal patienten overvåges nøje for udvikling af hypokaliæmi på grund af øget kaliumudskillelse.

Coumarin-antikoagulantia

Virkningen af coumarin-antikoagulantia kan blive ændret ved samtidig behandling med kortikosteroider. Protrombintid skal kontrolleres hyppigt hos patienter, som får kortikosteroider og coumarin-antikoagulantia på samme tid, for at undgå spontane blødninger. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antikoagulanten i tilfælde af samtidig brug.

Atropin eller andre antikolinergika

Ved samtidig brug af glukokortikoider og atropin eller andre antikolinergika kan det intraokulære tryk blive forøget.

Non‑depolariserende muskelrelaksantia

Forlænget muskelrelaksation kan forekomme, hvis der bruges non‑depolariserende muskelrelaksantia samtidigt med glukokortikoider.

Praziquantel

Kortikosteroider kan reducere koncentrationen af praziquantel i blodet.

Chloroquin, hydroxychloroquin og mefloquin

Der er en øget risiko for myopatier og kardiomyopatier, når dexametason bruges samtidigt med chloroquin, hydroxychloroquin og mefloquin.

Fluorquinoloner

Anvendelse samtidigt med fluorquinoloner kan øge risikoen for senerelaterede symptomer.

Immunsuppressiva

Ved administration sammen med andre immunsuppressiva er der en øget modtagelighed over for infektioner og mulighed for forværring eller manifestation af latente infektioner. Ved kombination med ciclosporin øges niveauet af ciclosporin i blodet desuden, og der er også en øget risiko for cerebrale krampeanfald.

Virkning på analysemetoder

Efter administration af protirelin kan stigning i det tyroideastimulerende hormon (THS) blive reduceret.

Hudreaktioner ved allergitest kan blive undertrykt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dexametason krydser placenta.

Under graviditet, især i det første trimester, må anvendelse af dexametason kun overvejes efter en omhyggelig vurdering af benefit/risk-forholdet. Kortikosteroider må kun ordineres, når fordelene for moderen og barnet opvejer risiciene.

Ved administration i længere perioder eller gentagne gange under graviditeten kan kortikosteroider øge risikoen for intrauterin væksthæmning.

Administration af kortikosteroider til drægtige dyr kan medføre fosterskader som for eksempel ganespalte, intrauterin væksthæmning og virkninger af hjernens vækst og udvikling. Der er ingen dokumentation for, at kortikosteroider medfører en øget risiko for medfødte abnormiteter såsom læbe/ganespalte hos mennesker (se pkt. 5.3).

Hvis der administreres glukokortikosteroider i slutningen af graviditeten, er fosteret i risiko for binyrebarkatrofi, hvilket kan nødvendiggøre en substitutionsbehandling til den nyfødte, som skal nedtrappes. Studier har vist en øget risiko for hypoglykæmi hos nyfødte efter kortvarig antenatal administration af kortikosteroider, herunder dexametason, til kvinder med risiko for sen præmatur fødsel.

Amning

Dexametason udskilles i modermælken. Der er aldrig blevet rapporteret skader på spædbørn.

Dexametasonfosfat skal bruges med forsigtighed hos kvinder, der ammer, og kun, når det er strengt nødvendigt. Der skal foretages en omhyggelig vurdering af de mulige fordele og tilknyttede risici ved behandlingen for den enkelte patient.

Hvis der er brug for høje doser til behandling af en sygdom, bør amning ophøre.

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

Ikke mærkning

Dexamethasone phosphate "Accord" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det samme gælder arbejde i farlige miljøer.

**4.8 Bivirkninger**

Risikoen for bivirkninger er lav under kortvarig behandling med dexametason. I tilfælde af kortvarig parenteral behandling med høje doser skal der dog tages højde for risikoen for elektrolytforandringer, ødem, mulig stigning i blodtryk, hjerteinsufficiens, hjertearytmier eller krampeanfald. Desuden skal der forventes kliniske manifestationer af infektion. Klinikerne skal være opmærksomme på muligheden for mave-tarm-sår, som ofte er stressrelateret, og som kan være forholdsvis asymptomatisk under behandling med kortikosteroider, samt en reduktion i glukosetolerance.

Forekomsten af forudsigelige bivirkninger, herunder hypotalamus-hypofyse-adrenal suppression, korrelerer med lægemidlets relative styrke, dosis, timingen af administration og behandlingens varighed (se pkt. 4.4).

Hyppigheden af bivirkningerne er anført efter følgende konvention:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden (<1/10.000),

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke kendt | Maskering af infektioner, manifestation, eksacerbation eller reaktivering af virusinfektioner, svampeinfektioner, infektioner med bakterier og parasitter samt opportunistiske infektioner, aktivering af strongyloidiasis (se pkt. 4.4). |
| Blod og lymfesystem | Ikke kendt | Moderat leukocytose, lymfopeni, eosinopeni, polycytæmi |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Overfølsomhedsreaktioner (fx lægemiddelinduceret exanthem), svære anafylaktiske reaktioner, såsom arytmier, bronkospasmer, hypertension eller hypotension, kredsløbskollaps, hjertestop, svækkelse af immunsystemet. |
| Det endokrine system | Ikke kendt | Cushings syndrom (typiske symptomer: måneansigt, central fedme og plethora), adrenal suppression (se pkt. 4.4). |
| Metabolisme og ernæring | Ikke kendt | Natriumretention med ødem, øget kaliumtab (risiko for arytmier), vægtstigning, reduceret glukosetolerance, diabetes mellitus, hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi, øget appetit |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke kendt | Depressioner, irritation, eufori, øget energiniveau, psykoser, mani, hallucinationer, affektlabilitet, angstfølelse, søvnforstyrrelser, selvmordstendens |
| Nervesystemet | Ikke kendt | Pseudotumour cerebri, manifestation af latent epilepsi, øget sandsynlighed for krampeanfald i tilfælde af manifest epilepsi. |
| Øjne | Ikke kendt | Katarakt, især med posterior subkapsulær opacitet, glaukom, forværring af symptomer i tilfælde af hornhindesår, øget risiko for virus-, svampe- og bakterieinfektioner i øjet, forværring af bakterieinflammation i hornhinde, ptose, mydriasis, chemosis, iatrogen skleral perforation, korioretinopati. I sjældne tilfælde, reversibel eksoftalmi. Sløret syn (se også pkt. 4.4). |
| Hjerte | Ikke kendt | Hypertrofisk kardiomyopati hos præmature spædbørn (se pkt. 4.4). |
| Vaskulære sygdomme | Ikke kendt | Hypertension, øget risiko for arteriosklerose og trombose, vaskulit (også som abstinenssyndrom efter langvarig behandling), øget kapillærskørhed. |
| Mave-tarm-kanalen | Ikke kendt | Mave-tarm-sår, mave-tarm-blødning, pankreatitis, mavegener. |
| Hud og subkutane væv | Ikke kendt | Striae rubra, atrofi, teleangiektasier, petekkier, ekkymoser, hypertrichose, steroidinduceret akne, rosacea-lignende (perioral) dermatitis, ændringer i hudpigmentering. |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke kendt | Myopati, muskelatrofi og -svaghed, steroidinduceret myopati, osteoporose (dosisafhængig også mulig efter kun kortvarig behandling), aseptisk knoglenekrose, senerelaterede symptomer, tendinitis, seneruptur, epidural lipomatose, væksthæmning hos børn. |
| Det reproduktive system og mammae | Ikke kendt | Forstyrrelser i udskillelse af kønshormon (som medfører uregelmæssig menstruation op til amenorré, hirsutisme, impotens). |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ikke kendt | Forsinket sårheling. |

Lokal anvendelse: Der er mulighed for lokale irritationer og intolerancer (varmefølelse, forholdsvis persisterende smerter). Udvikling af hudatrofi og atrofi af subkutant væv på injektionsstedet kan ikke udelukkes, hvis kortikosteroiderne ikke injiceres omhyggeligt ind 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:*

Der er aldrig blevet rapporteret om akut intoksikation med dexametason. I tilfælde af kronisk overdosering kan der forventes intensiverede bivirkninger (se pkt. 4.8), især i forbindelse med det endokrine system, metabolismen og elektrolytbalancen.

Der findes intet antidot. Behandling er sandsynligvis ikke indiceret for reaktioner, der skyldes kronisk forgiftning, medmindre patienten har en lidelse, som ville gøre patienten usædvanligt modtagelig over for bivirkninger fra kortikosteroider. I dette tilfælde skal der iværksættes symptomatisk behandling efter behov.

Anafylaktiske reaktioner og overfølsomhedsreaktioner kan behandles med adrenalin, kunstig ventilation med overtryk og aminofyllin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Glukokortikoider, ATC‑kode: H02AB02

Farmakodynamisk virkning

Dexametason er et monofluorineret glukokortikoid med udtalte antiallergiske, antiinflammatoriske og membranstabiliserende egenskaber og virkninger på kulhydrat-, protein- og fedtmetabolismen.

Dexametason har de samme mekanismer og virkninger som andre grundlæggende glukokortikoider og er blandt de mest aktive i sin klasse.

Dexametason har ca. 7,5 gange større glukokortikoid virkning end prednisolon og prednison, og sammenlignet med hydrokortison har det en 30 gange større virkning. Der er ingen mineralkortikoide virkninger.

Den biologiske virkning ved glukokortikoider såsom dexametason stammer fra aktivering af transskriptionen af kortikosteroid-følsomme gener. De antiinflammatoriske, immunsuppressive og antiproliferative virkninger fremkaldes, sammen med andre mekanismer, af reduceret dannelse, frigivelse og aktivitet af inflammatoriske mediatorer, ved hæmning af de specifikke funktioner og migration af inflammatoriske celler. Desuden kan virkningen af sensibiliserede T‑lymfocytter og makrofager på målceller blive forhindret af kortikosteroider.

Hvis der er behov for længerevarende kortikoidbehandling, skal der tages højde for den mulige induktion af forbigående binyrebarkinsufficiens. Undertrykkelse af hypotalamiske-hypofyse-binyrebark-aksen afhænger til dels af individuelle faktorer.

Klinisk virkning og sikkerhed – COVID‑19

Klinisk virkning

RECOVERY-forsøget (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)[1] er et investigator-initieret, individuelt randomiseret, kontrolleret, åbent, adaptivt platformstudie til evaluering af virkningen af potentielle behandlinger hos patienter, som er hospitalsindlagt med COVID-19.

Forsøget blev udført på 176 hospitaler i Storbritannien. 6.425 patienter blev randomiseret til at få enten dexametason (2.104 patienter) eller sædvanlig pleje alene (4.321 patienter). 89 % af patienterne havde laboratoriebekræftet SARS‑CoV‑2-infektion.

Ved randomiseringen fik 16 % af patienterne invasiv mekanisk ventilation eller ekstrakorporeal 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 i anamnesen, 27 % havde hjertesygdom, og 21 % havde kronisk lungesygdom.

Primært endepunkt

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

I dexametason-gruppen var incidensen af dødsfald lavere end i gruppen, der fik almindelig pleje, blandt patienter, der fik invasiv mekanisk ventilation (29,3 % kontra 41,4 %; rate ratio 0,64; 95 % CI 0,51 til 0,81), og hos dem, der fik supplerende ilt uden invasiv mekanisk ventilation (23,3 % kontra 26,2 %; rate ratio 0,82; 95 % CI 0,72 til 0,94).

Der var ingen tydelig virkning af dexametason hos patienter, som ikke fik respirationsstøtte ved randomisering (17,8 % kontra 14,0 %; rate ratio 1,19; 95 % CI 0,91 til 1,55).

Sekundære endepunkter

Patienter i dexametason-gruppen havde et kortere hospitalsophold end dem i gruppen, der fik almindelig pleje (median 12 dage kontra 13 dage) og en større sandsynlighed for at blive udskrevet i live inden for 28 dage (rate ratio 1,10; 95 % CI 1,03 til 1,17).

I overensstemmelse med det primære endepunkt blev den største virkning vedrørende udskrivning inden for 28 dage set blandt patienter, som fik invasiv mekanisk ventilation ved randomisering (rate ratio 1,48; 95 % CI 1,16 til 1,90), efterfulgt af ilt alene (rate ratio 1,15; 95 % CI 1,06 til 1,24), uden gavnlig virkning hos patienter, som ikke fik ilt (rate ratio 0,96; 95 % CI 0,85 til 1,08).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Resultat** | **Dexametason(N = 2.104)** | **Almindelig pleje(N = 4.321)***antal/samlet antal patienter (%)* | **Rate eller risk ratio(95 % CI)\*** |
| **Primært resultat** |  |  |  |
| Mortalitet 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 dødsfald† | 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) |
| Dødsfald | 387/1.780 (21,7) | 827/3638 (22,7) | 0,93 (0,84‑1,03) |

\* Rate ratio er blevet justeret for alder for så vidt angår resultaterne af 28‑dages mortalitet og udskrivning fra hospitalet. Risk ratio er blevet justeret for alder for så vidt angår resultaterne af modtagelse af invasiv mekanisk ventilation eller dødsfald og dets underkomponenter.

† Udeladt fra denne kategori er patienter, som fik invasiv mekanisk ventilation ved randomisering.

Sikkerhed

Der var fire alvorlige bivirkninger relateret til studiebehandlingen: to alvorlige bivirkningstilfælde med hyperglykæmi, ét alvorligt bivirkningstilfælde med steroid-induceret psykose og ét alvorligt bivirkningstilfælde med blødning i den øvre del af mave-tarm-kanalen. Alle bivirkninger forsvandt.

Undergruppeanalyse

*Virkninger af tildeling af DEXAMETASON på 28‑dages mortalitet, efter alder og respirationsstøtte modtaget ved randomisering [2]*



*Virkninger af tildeling af DEXAMETASON på 28‑dages mortalitet, efter respirationsstøtte modtaget ved randomisering og kroniske sygdomme i anamnesen.[3]*



[1] www.recoverytrial.net

[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)

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Binding af dexametason til plasmaproteiner er mindre end for de fleste andre kortikosteroider og anslås af være ca. 77 %.

Dexametason binder dosisafhængigt til plasmaproteiner. Ved meget høje doser cirkulerer størstedelen frit i blodet.

Ved hypoalbuminæmi stiger andelen af ubundet (aktivt) kortikoid. Efter intravenøs tilførsel af radioaktivt mærket dexametason til mennesker blev de maksimale dexametasonniveauer målt i cerebrospinalvæsken til ca. 1/6 af den tilsvarende plasmakoncentration. Dexametasons plasmahalveringstid er ca. 190 minutter.

Med en biologisk halveringstid på over 36 timer er dexametason et af de meget langtidsvirkende glukokortikosteroider. På grund af den forlængede virkning kan kontinuerlige daglige doser føre til akkumulering og overdosering.

Elimination

Dexametasons eliminationshalveringstid (i serum) hos voksne er i gennemsnit ca. 250 minutter (+ 80 minutter).

Udskillelse sker fortrinsvis renalt i form af frit dexametasonalkohol. Det metaboliseres delvist, og metabolitterne udskilles hovedsagelig som glukuronater eller sulfater, overvejende via nyrerne. Op til 65 % af en dosis udskilles i urinen indenfor 24 timer. Forstyrrelser i nyrefunktionen påvirker ikke eliminationen af dexametason i væsentlig grad. På den anden side forlænges eliminationshalveringstiden i tilfælde af svær leversygdom.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet:

Hos mus er LD50 for dexametason efter en enkelt oral administration inden for de første 7 dage 16 g/kg legemsvægt og hos rotter over 3 g/kg legemsvægt. Efter en enkelt subkutan applikation er LD50 hos mus over 700 mg/kg legemsvægt og hos rotter ca. 120 mg/kg legemsvægt inden for de første 7 dage. Observeret over en periode på 21 dage falder disse værdier, hvilket tolkes som en konsekvens af alvorlige infektionsfrigivne sygdomme, forårsaget af hormoninduceret immunosuppression.

Kronisk toksicitet:

Der foreligger ingen oplysninger om kronisk toksicitet hos mennesker eller dyr. Der er aldrig blevet rapporteret om kortikoid-inducerede manifestationer af intoksikation. Ved forholdsvis langvarig behandling med doser over 1,5 mg/dag skal der forventes udtalte bivirkninger (se pkt. 4.8).

Mutagent og karcinogent potentiale:

De foreliggende resultater af studier med glukokortikoider viser ingen tegn på klinisk relevante genotoksiske egenskaber.

Reproduktionstoksicitet:

I dyreforsøg blev der observeret ganespalte hos rotter, mus, hamstere, kaniner, hunde og primater, men ikke hos heste eller får. I nogle tilfælde var disse abnormiteter kombineret med defekter i centralnervesystemet og hjertet. Hos primater blev der efter eksponering observeret forandringer i hjernen. Desuden kan intrauterin vækst blive forsinket. Alle disse virkninger blev observeret ved administration af høje doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kreatinin

Dinatriumedetat (E385)

Natriumcitrat (E331)

Natriumhydroxid (til justering af pH) (E524)

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**

Uåbnet hætteglas

2 år.

Efter åbning: Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning af fortyndinger er påvist i 48 timer ved 15‑30°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser indtil anvendelse på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8°C, medmindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Opbevar hætteglasset i den yderkarton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

1 ml: 2 ml klart hætteglas af type I med en chlorbutylgummiprop og blå aluminiums-flipoff-forsegling.

2 ml: 2 ml klart hætteglas af type I med en chlorbutylgummiprop og lyseblå aluminiums-flipoff-forsegling.

5 ml: 6 ml klart hætteglas af type I med en chlorbutylgummiprop og lyseblå aluminiums-flipoff-forsegling.

Pakning med 1, 3, 5, 10, 20, 25, 50, 100 og 150 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Når Dexamethasone phosphate "Accord" gives som intravenøs infusion, anbefales det at brug glukose 50 mg/ml (5 %), natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) og Ringers opløsning som fortyndingsmidler. Den nøjagtige koncentration af dexametason pr. infusionsbeholder skal bestemmes af den ønskede dosis, patientens væskeindtag og den nødvendige drophastighed.

Ved palliativ pleje kan Dexamethasone phosphate "Accord" fortyndes med natriumchlorid og gives som kontinuerlig subkutan infusion.

Opløsningen skal kontrolleres visuelt før brug. Oplysningen må kun anvendes, hvis den er klar og fri for partikler.

Kun til engangsbrug.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67615

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-