

11. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dexamethasone phosphate "Panpharma", injektionsvæske, opløsning**

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

33829

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dexamethasone phosphate "Panpharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ampul á 1 ml indeholder 4,0 mg dexamethasonphosphat (3,3 mg dexamethason).

1 ml indeholder 4 mg dexamethasonphosphat (3,3 mg dexamethason).

Hver ampul á 1,8 ml indeholder 7,27 mg dexamethasonphosphat (6 mg dexamethason).

1,8 ml indeholder 7,27 mg dexamethasonphosphat (6 mg dexamethason).

Hver ampul á 2 ml indeholder 8,0 mg dexamethasonphosphat (6,6 mg dexamethason).

2 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 8,0 mg dexamethasonphosphat (6,6 mg dexamethason).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ampul á 1 ml indeholder 0,119 mmol (2,35 mg) natrium.

Hver ampul á 1,8 ml indeholder 0,214 mmol (4,23 mg) natrium.

Hver ampul á 2 ml indeholder 0,238 mmol (4,7 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Farveløs til næsten farveløs opløsning.

Osmolalitet : Ca. 200 mosm/kg. pH: 7,0‑8,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Systemisk anvendelse

- Cerebralt ødem, forbundet med cerebral tumor, neurokirurgiske indgreb, hjerneabsces, bakteriel meningitis.

- Polytraumatisk shock/forebyggelse af posttraumatisk shocklunge-syndrom

- Svært akut astmaanfald.

- Indledende parenteral behandling af omfattende, akutte, svære 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 svært progressivt forløb, fx hurtigt forløbende destruktive former og/eller med ekstraartikulære manifestationer.

- Alvorlige infektionssygdomme med toksiske tilstande (fx tuberkulose, tyfus, brucellose), kun med samtidig anti-infektionsbehandling.

- Palliativ behandling af maligne tumorer.

- Forebyggelse og behandling af post-operativ eller cytostatika-induceret opkastning som del af antiemetiske behandlinger.

- Dexamethasone phosphate "Panpharma" 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), som 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) af non‑bakteriel tendovaginitis og bursitis, periatrit, insertionel tendinopati.

* Oftalmologi: Subkonjunktival administration ved ikke-infektiøs keratokonjunktivitis, scleritis (undtagen nekrotiserende scleritis), uveitis anterior og intermedia. Ampullerne med 1,8 ml eller 2 ml injektionsvæske, opløsning er ikke egnede til subkonjunktival anvendelse.

**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.

Medmindre andet er ordineret, gælder følgende doseringsanbefalinger:

Systemisk administration

*Cerebralt ødem*

Afhængigt af sygdommens art og sværhedsgrad administreres en initialdosis på 8‑10 mg (op til 80 mg) i.v. og derefter 16‑24 mg (op til 48 mg)/dag i.v. fordelt på 3‑4 (6) individuelle doser over 4‑8 dage. Langvarig administration af Dexamethasone phosphate "Panpharma" 4 mg/ml 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, børn 0,4 mg/kg legemsvægt hver 12. time i 2 dage; begyndende før første administration af antibiotika.

*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*

8‑20 mg i.v. så tidligt som muligt.

Børn: 0,15**-**0,3 mg/kg legemsvægt i.v. eller oralt, eller 1,2 mg/kg legemsvægt som en indledende bolus efterfulgt af 0,3 mg/kg hver 4.-6. time. Aminophyllin og mucolytika kan administreres som tillæg.

*Akutte hudsygdomme*

Afhængigt af sygdommens art og omfang, 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*

Systemisk lupus erythematosus: Daglige doser på 6‑16 mg.

*Aktiv reumatoid artrit med et alvorligt progressivt forløb*

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

*Alvorlig infektionssygdom med toksiske tilstande (fx tuberkulose, tyfus; kun med samtidig og passende behandling af infektionen)*

Daglige doser på 4‑20 mg i.v. I individuelle 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 i forbindelse med antiemetiske behandlingsforløb*

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

*Forebyggelse og behandling af postoperativ opkastning*

En enkelt dosis på 8‑20 mg i.v. før påbegyndelse af operationen; hos børn fra 2 år og op:

0,15-0,5 mg/kg legemsvægt (højst op til 16 mg).

*Behandling af COVID-19*

Hos voksne patienter 7,27 mg i.v. eller oralt (hvilket svarer til 6 mg dexamethason), én

gang dagligt i op til 10 dage.

*Pædiatrisk population*

Pædiatriske patienter (unge, som er 12 år eller ældre) anbefales en daglig dosis på 7,27 mg i.v. eller oralt (hvilket svarer til 6 mg of dexamethason) i op til 10 dage.

Behandlingens varighed bør baseres på det kliniske respons og patientens individuelle behov.

*Ældre patienter, nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering.

Lokal administration

Lokal infiltraton og injektionsbehandling udføres sædvanligvis med 4-8 mg ; 2 mg dexametasonfosfat er tilstrækkeligt hvis injiceret i mindre led eller administreres via subkonjunktival injektion.

**Administration**

Dexamethasone phosphate "Panpharma" bør administreres ved langsom intravenøs injektion (over 2-3 minutter) eller ved infusion men kan også administreres intramuskulært, hvis der opstår problemer med venøsadgangen, og der er tilstrækkelig blodcirkulation. Dexamethasone phosphate "Panpharma" kan også administreres ved infiltration og ved intrakulær eller subkonjunktival injektion. Behandlingstiden afhænger af indikationen.

I tilfælde af hypotyroidisme eller levercirrose kan lave doser være tilstrækkelige, eller det kan være nødvendigt at reducere dosis.

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 Dexamethasone phosphate "Panpharma". Forsigtig, injicér ikke i sene! Hyppige injektioner skal undgås, og strenge aseptiske forholdsregler skal overholdes.

*Anvendelse*

Kun klar opløsning bør anvendes. Ampullens indhold er kun til engangsbrug. Resterende injektionsopløsning bør bortskaffes.

For information om forligelighed med andre infusionsopløsninger 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 behandling for infektion.

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 yderligere kausal 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**

*Ved anvendelse af Dexamethasone phosphate "Panpharma" er der hos enkelte patienter set svære anafylaktiske reaktioner med kredsløbssvigt, hjertestop, arytmi, bronchospasme og/eller hypotension eller hypertension.*

Som følge af immunsuppression kan behandling med Dexamethasone phosphate "Panpharma" 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 genaktiveret.

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

Behandling med Dexamethasone phosphate "Panpharma" 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 parasitoser (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 Dexamethasone phosphate "Panpharma" kun overvejes, når det er strengt nødvendigt, og med yderligere specifik behandling i tilfælde af følgende sygdomme:

* 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.

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.

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 for tidligt fødte spædbørn, der behandles med systemisk dexametason, skal der udføres diagnostisk udredning og overvågning af hjertefunktionen og -strukturen (se pkt. 4.8).

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 på at få vurderet mulige årsager. Disse omfatter katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme, såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er blevet rapporteret efter anvendelse af systemiske eller topiske kortikosteroider.

På grund af risikoen for perforation af tarmen må Dexamethasone phosphate "Panpharma" kun bruges i akutte indikationer og under relevant overvågning for:

**-** Svær 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 Dexamethasone phosphate "Panpharma" administreres til diabetikere.

Regelmæssig monitorering af blodtrykket er nødvendig under behandling med Dexamethasone phosphate "Panpharma", 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 anafylaktisk 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 Dexamethasone phosphate "Panpharma".

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.

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

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 Dexamethasone phosphate "Panpharma", skal en forebyggende behandling om nødvendigt iværksættes.

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.

Dexamethasone phosphate "Panpharma" 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.

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

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.

*Lokal oftalmologisk anvendelse*

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 ved initialdosis på 0,25 mg/kg to gange dagligt.

Benefit-risk-forholdet ved behandling med Dexamethasone phosphate "Panpharma" skal nøje overvejes hos børn, der er i vækstfasen.

Ældre

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

Brugen af Dexamethasone phosphate "Panpharma" kan føre til positive resultater i dopingkontroller.

**Vigtig information om nogle af hjælpestofferne**

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**

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)

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

Metabolismen af glukokortikoider kan blive forøget, og deres effektivitet kan dermed være nedsat.

Hæmmere af angiotensin-konverterende enzym (ACE)

Øget risiko for ændringer i antallet af blodlegemer.

Hjerteglykosider

Kaliummangel kan forstærke virkningen af glycosider.

Diuretika/laksativer

Udskillelse af kalium kan være øget.

Coumarin-derivater

Den antikoagulante virkning kan blive reduceret eller forøget.

Det kan være nødvendigt at justere dosis af antikoagulanten ved samtidig administration.

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

Der er en øget risiko for mave-tarm-sår og -blødning.

Non‑depolariserende muskelrelaksantia

Forlænget muskelrelaksation kan forekomme.

Atropin eller andre antikolinergika

Det intraokulære tryk kan blive forøget ved samtidig brug.

Praziquantel

Kortikosteroider kan reducere koncentrationen af praziquantel i blodet.

Chloroquin, hydroxychloroquin og mefloquin

Risikoen for myopatier og kardiomyopatier er forøget.

Protirelin

En reducering af stigningen i det tyroideastimulerende hormon (THS) kan forekomme.

Immunsuppressiva

Øget modtagelighed over for infektioner og mulig forværring eller manifestation af latente infektioner. Yderliger for ciclosporin: Øget niveau af ciclosporin i blodet: Der er en øget risiko for anfald.

Fluorquinoloner

Kan øge risikoen for senelidelser.

*Virkning på analysemetoder*

Hudreaktioner ved allergitest kan blive undertrykt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Studier har vist en øget risiko for hypoglykæmi hos nyfødte efter kortvarig administration af kortikosteroider før fødslen, herunder dexamethason, til kvinder med risiko for sen præmatur fødsel.

Graviditet

Dexametason krydser placenta. Under graviditet, især i det første trimester, må anvendelse af dette lægemiddel kun overvejes efter en omhyggelig vurdering af benefit/risk-forholdet.

Ved administration af glukokortikosteroider i længere perioder under graviditeten kan føtal væksthæmning ikke udelukkes.

Administration af kortikosteroider til drægtige dyr kan medføre fosterskader, herunder ganespalte, intrauterin væksthæmning og påvirkninger 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 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.

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.

Dexamethasone phosphate "Panpharma" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det samme gælder arbejde uden at have et sikkert greb.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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, som ofte er stressbetingede, fordi kortikoidbehandling kan reducere deres symptomer, og kan reducere glucosetolerance.

Følgende bivirkninger kan forekomme; de afhænger i høj grad af dosis og varighed af behandling, så hyppigheden af dem kan ikke præciseres.

*Infektioner og parasitære sygdomme*

Maskering af infektioner, manifestation, eksacerbation eller reaktivering af virusinfektioner, svampeinfektioner, bakterielle infektioner, parasitinfektioner og opportunistiske infektioner, aktivering af strongyloidiasis (se pkt. 4.4).

*Blod og lymfesystem*

Moderat leukocytose, lymfocytopeni, eosinopeni, polycytæmi.

*Immunsystemet*

Overfølsomhedsreaktioner (fx lægemiddelinduceret exanthem), svære anafylaktiske reaktioner, såsom arytmier, bronchospasmer, 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.

*Hjerte*

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

*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).

*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, steroid myopati, 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 ved oftalmisk brug. 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

**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: Kortikosteroider til systemisk brug, glukokortikoider;

ATC‑kode: H02AB02.

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 glukokortikoid virkning end prednisolon og prednison, og sammenlignet med hydrokortison har det en 30 gange større virkning og samtidig ingen 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 langvarig kortikoidbehandling er nødvendigt, 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** | **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.

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

Sikkerhed

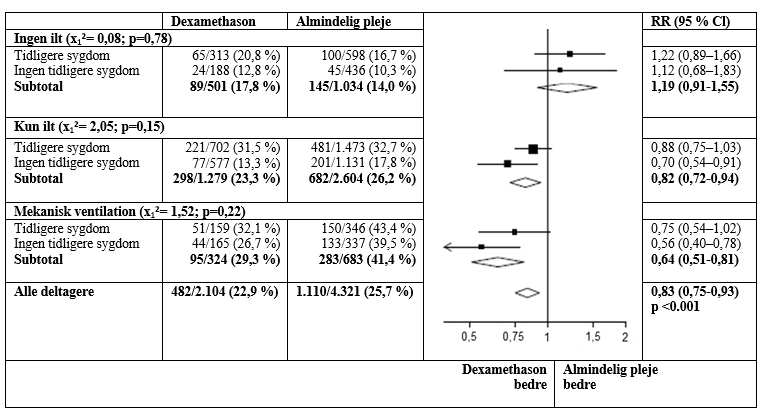
Der var fire alvorlige bivirkninger relateret til studiebehandlingen: to alvorlige bivirkningstilfælde med hyperglykæmi, ét alvorligt bivirkningstilfælde med steroid-induceret psykose og ét alvorligt bivirkningstilfælde med blødning i den øvre del af mave-tarm-kanalen. Alle bivirkninger forsvandt.

**Undergruppeanalyse**

*Virkninger af tildeling af dexamethason på 28‑dages mortalitet, efter alder og respiratorisk støtte modtaget ved randomisering [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]*



[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**

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**

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**

Kreatinin

Natriumcitrat

Citronsyremonohydrat

Natriumhydroxid (til justering af pH)

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**

3 år.

Efter åbning

Dette præparat skal anvendes med det samme.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning af fortyndinger er påvist i 48 timer ved 25°C beskyttet mod lys. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes med det samme.

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

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

1 ml ampul

Pakningsstørrelser: 3, 5 og 10 ampuller.

1,8 ml klar glasampul

Pakningsstørrelser: 3, 5 og 10 ampuller.

2 ml klar glasampul

Pakningsstørrelser: 3, 5 og 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dexamethasone phosphate "Panpharma" 4 mg/ml injektionsvæske, opløsning skal helst administreres ved direkte intravenøs injektion eller injiceres ind i infusionsslangen. Injektionsvæsken er forligelig med følgende infusionsopløsninger (koncentrationer af dexamethasonphosphat mellem 0,1 og 1 mg/ml) og skal anvendes i overensstemmelse med de nævnte betingelser i pkt. 6.3:

* Isotonisk saltopløsning
* Ringers opløsning
* glucoseopløsning 5 %

Ved anvendelse i kombination med infusionsopløsninger skal hver af leverandørernes information vedrørende deres infusionsopløsninger, herunder information om forligelighed, kontraindikationer, bivirkninger og interaktioner tages i betragtning.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

PANPHARMA

Z.I. du Clairay

35133 Luitré

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71139

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. marts 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-

1. www.recoverytrial.net [↑](#footnote-ref-1)