

2. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dexamethasone phosphate "hameln", injektionsvæske, opløsning**

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

31669

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dexamethasone phosphate "hameln"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml af opløsningen indeholder 4,00 mg dexamethasonphosphat (som dexamethasonnatrium-phosphat).

2 ml af opløsningen indeholder 8,00 mg dexamethasonphosphat (som dexamethasonnatrium-phosphat).

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

Dette lægemiddel indeholder 20 mg propylenglykol pr. 1 ml - se pkt. 4.2, 4.4, 4.6 og 4.8.

Dette lægemiddel indeholder 0,42 mg natrium pr. 1 ml - se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Klar, farveløs opløsning, fri for synlige partikler.

pH 7,5 – 8,7

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Systemisk administration

**Intravenøs eller intramuskulær administration**

Dexamethasone phosphate "hameln" anbefales til systemisk administration ved intravenøs eller intramuskulær injektion, når oral behandling ikke er mulig eller ønskelig under følgende betingelser:

• Cerebralt ødem forårsaget af cerebral tumor, neurokirurgiske indgreb, cerebral absces, bakteriel meningitis

• Posttraumatisk shock og forebyggelse af posttraumatisk akut lungesvigt (ARDS)

• Coronavirussygdom 2019 (COVID 19):

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.

• Anafylaktisk shock (efter indledende adrenalin injektion)

• 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

• Alvorlige infektionssygdomme med toksiske tilstande (f.eks. tuberkulose, tyfus, brucellose), kun med passende anti-infektionsbehandling

• Palliativ behandling af maligne tumorer

• Forebyggelse og behandling af post-operativ eller cytostatikainduceret opkastning som del af antiemetiske behandlinger

**Subkutan administration**

• Palliativ behandling af maligne tumorer, og forebyggelse og behandling af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (CINV)

Ved palliativ behandling kan patienter, der får kortikosteroider til lindring af symptomer såsom træthed, anoreksi, refraktær kvalme og opkastning eller adjuverende analgesi og symptomatisk behandling af rygmarvskompression eller forhøjet intrakranielt tryk, få Dexamethasone phosphate "hameln" subkutant (se pkt. 4.2) som et alternativ til oral behandling, når sidstnævnte er uacceptabelt eller ikke længere er mulig.

Lokal administration

• Intraartikulær injektion i tilfælde af 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) ved non-bakteriel tendovaginitis og bursitis, periartrit, insertionel tendinopati

**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.

Følgende doseringsintervaller anbefales:

Systemisk administration

**Intravenøs eller intramuskulær administration**

*Voksne*

• *Cerebralt ødem*

Indledningsvist 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 Dexamethasone phosphate "hameln" kan blive nødvendig i forbindelse med strålebehandling og konservativ behandling af inoperable cerebrale tumorer.

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

• *Posttraumatisk shock og forebyggelse af posttraumatisk akut lungesvigt* *(ARDS)*

Indledningsvist 40-100 mg i.v., en gentagen dosis efter 12 timer eller 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. Behandlingsvarigheden skal styres af klinisk respons og individuelle patientbehov. Ældre, nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion: Dosisjustering er ikke nødvendig.

• *Anafylaktisk shock*

40-100 mg i.v. efter en indledende intravenøs adrenalininjektion. Dosis kan gentages om nødvendigt.

• *Alvorligt, akut astmaanfald*

8-20 mg i.v. så tidligt som muligt. Injektionen kan gentages om nødvendigt i en dosis på 8 mg hver 4. time. Intravenøs aminophyllin kan derudover administreres.

• *Akutte hudsygdomme*

Daglige doser på 8-40 mg i.v., i individuelle tilfælde op til 100 mg, efterfulgt af oral behandling med faldende doser.

• Aktive faser af *systemiske reumatiske sygdomme såsom systemisk lupus erythematosus*

Daglige doser på 6-16 mg.

• *Aktiv reumatoid artrit med et alvorligt, progressivt forløb*

Med hurtigt destruktive former 12-16 mg/dag, med ekstraartikulære manifestationer 6-12 mg/dag.

• *Alvorlig infektionssygdom* med toksiske tilstande (f.eks. tuberkulose, tyfus, kun samtidig med infektionsbehandling)

Daglige doser på 4-20 mg i.v. I individuelle tilfælde (f.eks. tyfus) indledningsvist op til 200 mg.

• *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*

10-20 mg i.v. før påbegyndelse af kemoterapi, derefter 4-8 mg to til tre gange dagligt i 1-3 dage efter behov (moderat emetogen kemoterapi) eller op til 6 dage (højemetogen kemoterapi).

• *Forebyggelse og behandling af post-operativ opkastning*

Individuel dosis på 8-20 mg i.v. før start på operationen.

**Subkutan administration**

• Palliativ behandling af maligne tumorer, og forebyggelse og behandling af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (CINV)

Ved palliativ behandling kan Dexamethasone phosphate "hameln" administreres ved subkutan injektion eller kontinuerlig subkutan infusion (CSCI). Doser varierer normalt mellem 4,8 mg til 19,3 mg over 24 timer under hensyntagen til lokale kliniske retningslinjer, og bør titreres i henhold til patientens respons.

*Pædiatrisk population*

• *Cerebralt ødem* på grund af bakteriel meningitis

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

• *Posttraumatisk shock og forebyggelse af posttraumatisk akut lungesvigt* *(ARDS)*

Indledningsvist 40 mg i.v. hos børn, en gentagen dosis efter 12 timer.

• *Behandling af COVID 19*

Unge på 12 år eller ældre anbefales at få 6 mg pr. dosis i.v., én gang dagligt i op til 10 dage.

Behandlingsvarigheden skal styres af klinisk respons og individuelle patientbehov.

• *Anafylaktisk shock*

40 mg i.v. hos børn efter en indledende intravenøs adrenalininjektion. Dosis kan gentages om nødvendigt.

• Alvorligt, akut astmaanfald

0,15-0,3 mg/kg legemsvægt i.v. eller 1,2 mg/kg legemsvægt som en bolus, derefter fulgt af 0,3 mg/kg hver 4.-6. time. Derudover kan intravenøs aminophyllin administreres.

• *Forebyggelse og behandling af post-operativ opkastning*

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

Dexamethasone phosphate "hameln" anbefales generelt ikke til brug hos for tidligt fødte eller fuldbårne nyfødte (se pkt. 2 og 4.4).

Dexamethasone phosphate "hameln" indeholder propylenglykol (20 mg pr. ml), og det bør derfor anvendes med **forsigtighed** til spædbørn og børn under 5 år, især hvis der kræves høje doser, eller hvis langvarig behandling overvejes (se pkt. 2 og 4.4).

Lokal administration

Den anbefalede dosis til lokal infiltration eller intra-artikulær administration er 4-8 mg. En lavere dosis på 2 mg er normalt nødvendig for en injektion i mindre led.

*Nedsat nyre- eller leverfunktion*

På grund af produktets indhold af propylenglykol er det nødvendigt med medicinsk overvågning hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 2 og 4.4).

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

Administration

Behandlingens varighed afhænger af indikationen.

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

Intravenøs, intramuskulær, intra-artikulær injektion eller infiltration.

Dexamethasone phosphate "hameln" kan tilsættes natriumchlorid 0,9%, glucose 5% eller Ringers opløsning uden tab af styrke, og gives ved intravenøs infusion:

• kontinuerligt, intermitterende eller via drop hos voksne

• over 15-20 minutter hos børn.

Ved palliativ behandling kan Dexamethasone phosphate "hameln" fortyndes med natriumchlorid 0,9%, og administreres ved kontinuerlig subkutan infusion (CSCI).

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

*Intra-artikulære injektioner* skal gives under strengt aseptiske forhold. En enkelt intra-artikulær injektion er normalt tilstrækkelig til at lindre symptomerne. Hvis en yderligere dosis skønnes nødvendig, bør denne administreres mindst 3-4 uger efter den første dosis. Antallet af injektioner pr. led bør begrænses til højst 3 eller 4. Ved gentagne injektioner, anbefales medicinsk undersøgelse af leddet.

*Lokal infiltration* skal udføres under strenge aseptiske forhold i området med de mest alvorlige smerter eller i senetilhæftninger. Der skal udvises forsigtighed for ikke at give injektionen direkte i senen. Administration med korte intervaller bør undgås.

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.
* Lokal intraartikulær injektion: Infektioner i eller meget tæt på det led, der skal behandles, bakteriel artrit, ustabilile led, blødningstendens (spontan eller på grund af antikoagulantia), periartikulær forkalkning, avaskulær knoglenekrose, seneruptur, Charcots led.
* Lokal infiltration: infektion i administrationsområdet, hvis der ikke anvendes specifik infektionsbehandling.

**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 Dexamethasone phosphate "hameln".*

Behandling med Dexamethasone phosphate "hameln" 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 usædvanlig stress eller særlig fysisk belastning (traume, operation, fødsel osv.) under behandling med Dexamethasone phosphate "hameln" kan en midlertidig dosisstigning være nødvendig.

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

*Særlige forholdsregler:*

Behandling med Dexamethasone phosphate "hameln" 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 svampeinfektioner

• 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.

Behandling med Dexamethasone phosphate "hameln" bør 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.

*Synsforstyrrelse*

Synsforstyrrelse kan forekommeved 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 Dexamethasone phosphate "hameln" kun anvendes, når det er strengt nødvendigt og omhyggelig overvågning bør sikres i tilfælde af følgende samtidige tilstande:

• Alvorlig ulcerativ colitis med risiko for perforation, muligvis uden peritoneal irritation

• Diverticulitis

• Entero-anastomose (umiddelbart postoperativt).

*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.

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 "hameln" administreres til diabetikere.

Regelmæssig monitorering af blodtrykket er nødvendig under behandling med Dexamethasone phosphate "hameln", 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 også forekomme.

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

Eksisterende myasthenia gravis kan forværres under behandling med Dexamethasone phosphate "hameln".

Immuniseringer med inaktiverede (dræbte) vacciner kan i princippet gennemføres. Dog skal det tages i betragtning, at immunresponset og dermed succes for immunisering kan blive forringet, hvis der anvendes højere doser af kortikosteroider.

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

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

Pludselig seponering af Dexamethasone phosphate "hameln" efter cirka 10 dage kan medføre forværring eller tilbagefald af den underliggende sygdom og akut binyresvigt/kortison abstinenssyndrom. Derfor skal dosis reduceres langsomt, hvis behandlingen skal seponeres.

Visse virussygdomme såsom skoldkopper eller 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 "hameln", 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 injektion over 2 3 minutter, da der ved for hurtig injektion kan opstå bivirkninger såsom ubehagelig prikken eller paræstesi, der vedvarer i op til 3 minutter.

Dexamethasone phosphate "hameln" er beregnet til kortvarig anvendelse. Hvis den bruges 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.

Intra-artikulær 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.

*Børn og unge*

I børns vækstfase skal benefit/risk forholdet ved behandling med Dexamethasone phosphate "hameln" vurderes nøje.

*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.

*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).

*Propylenglykol indhold*

På grund af produktets propylenglykolindhold (20 mg pr. ml) skal der udvises forsigtighed, når der anvendes høje doser af Dexamethasone phosphate "hameln" til spædbørn og børn under 5 år, og/eller i længere tid (se pkt. 2 og 4.2). Følgende pædiatriske populationer har særlig risiko for at udvikle propylenglykol-toksicitet:

• *Spædbørn (nyfødte, yngre end 4 uger gamle)*

Dexamethasone phosphate "hameln" anbefales ikke til brug hos for tidligt fødte eller fuldborne nyfødte. Efter en omhyggelig individuel vurdering kan produktet imidlertid overvejes hos et nyfødt barn, hvis der af en sundhedsperson/ordinerende læge vurderes, at brugen af produktet opvejer potentielle risici.

Når der kræves højere doser end 0,05 ml/kg/dag af Dexamethasone phosphate "hameln" hos nyfødte, kan den tilsvarende dosis af propylenglykol overstige grænsen på **1 mg/kg/dag**. Overskridelse af denne grænse hos nyfødte kan medføre alvorlige bivirkninger ved samtidig administration med substrater til alkoholdehydrogenase, såsom ethanol, især hvis de får anden medicin, der indeholder propylenglykol eller alkohol. Tæt medicinsk overvågning for tegn på toksicitet er nødvendig.

• *Spædbørn (børn ældre end 4 uger gamle) og børn yngre end 5 år*

Når der kræves højere doser end 2,5 ml/kg/dag af Dexamethasone phosphate "hameln", kan den tilsvarende dosis propylenglykol overstige grænsen på **50 mg/kg/dag**. Samtidig administration af propylenglykol i doser på 50 mg/kg/dag og derover med ethvert substrat til alkoholdehydrogenase (såsom ethanol) kan medføre alvorlige bivirkninger hos **spædbørn** og **børn under 5 år**, især hvis de får anden medicin, der indeholder propylenglykol eller alkohol. Dexamethasone phosphate "hameln" bør derfor anvendes med forsigtighed i denne population.

I børns vækstfase skal benefit/risk forholdet ved behandling med Dexamethasone phosphate "hameln" vurderes nøje.

*Ældre*

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

*Nedsat lever- og nyrefunktion*

På grund af produktets propylenglykol indhold er hyppig medicinsk overvågning nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens eller leversvigt, fordi der er rapporteret om forskellige bivirkninger, der tilskrives propylenglykol, såsom nedsat nyrefunktion (akut tubulær nekrose), akut nyresvigt og leverdysfunktion (se pkt. 2 og 4.2). Daglig eksponering for propylenglykol hos disse patienter bør ikke overstige **50 mg/kg**, svarende til 2,5 ml/kg/dag af Dexamethasone phosphate "hameln".

Brugen af Dexamethasone phosphate "hameln" kan resultere i positive dopingtest resultater.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder op til 1,9 mmol (43 mg) natrium pr. maksimale enkeltdosis (350 mg til en person, der vejer 70 kg) svarende til 2,15 % 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**

Risikoen for gastrointestinale sår og gastrointestinal blødning er øget ved samtidig administration med non-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAID’er), salicylater og indometacin.

Halveringstiden af glukokortikoider kan blive forlænget ved samtidig administration af østrogener (f.eks. orale kontraceptiva). Derfor kan virkningen af kortikoider være øget.

CYP3A4 inducerende lægemidler, såsom phenytoin, barbiturater, carbamazepin primidon, rifampicin kan øge den metaboliske clearance af kortikosteroider, hvilket resulterer i nedsat plasmakoncentration og reduceret farmakologisk aktivitet. Dette kan nødvendiggøre en dosis justering.

CYP3A4-hæmmere (inklusive ketoconazol, itraconazol og cobicistat) kan reducere dexamethason-clearance, hvilket kan føre til en øget effekt og binyresuppression/Cushings syndrom. Kombinationen bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. I dette tilfælde skal patienter overvåges for systemiske kortikosteroid effekter.

Efedrin kan øge metabolismen af glukokortikoider, og dermed kan deres effektivitet være nedsat.

Samtidig behandling med angiotensin-konverterende enzym (ACE) kan øge risikoen for ændringer i antallet af blodlegemer.

Kortikosteroider kan medføre elektrolyt ubalance (kaliummangel) hvilket kan øge risikoen for Digoxin (hjerteglykosider) toksicitet.

Når kortikoider administreres samtidig med ikke-kaliumbesparende diuretika eller afføringsmidler, skal patienterne observeres nøje for at undgå udvikling af hypokaliæmi, på grund af øget kaliumudskillelse.

Effekten af coumarin antikoagulantia kan påvirkes ved samtidig kortikosteroidbehandling. For at undgå spontan blødning, skal protrombintid kontrolleres jævnligt hos patienter i samtidig behandling med antikoagulantia og kortikosteroider.

Dosisjustering af antikoagulanten kan blive nødvendig ved samtidig administration.

De ønskede virkninger af hypoglykæmiske midler (inklusive insulin) modvirkes af kortikosteroider.

I tilfælde af samtidig anvendelse af glukokortikoider med atropin eller andre antikolinergika kan intraokulært tryk stige.

Den muskelrelakserende virkning kan vare længere ved samtidig anvendelse af glukokotikoider med ikke-depolariserende muskelrelaksantia.

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

Der er en øget risiko for myopatier og kardiomyopatier når dexamethason anvendes samtidig med chloroquin, hydroxychloroquin og mefloquin.

Reduceret stigning i thyroid stimulerende hormon (TSH) kan bemærkes ved administration af protirelin.

Ved samtidig administration med andre immunosuppressiva, er der en øget modtagelighed over for infektioner og mulig forværring eller manifestation af latente infektioner. Derudover i kombination med cyclosporin, er indholdet af cyclosporin i blod øget, og en risiko for cerebrale anfald øges også.

Samtidig anvendelse med fluoroquinoloner kan øge risikoen for senelidelser.

Hudreaktioner i allergitest kan blive undertrykt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

Dexamethason passerer placenta.

Under graviditeten, specielt i første trimester, må dexamethason kun administreres efter omhyggelig vurdering af benefit-risk.

Kortikosteroider bør kun ordineres, når fordelene for moderen og barnet opvejer risiciene.

Ved langvarig eller gentagne behandling under graviditeten, kan kortikosteroider øge risikoen for intrauterin væksthæmning.

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.

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.

Dexamethasone phosphate "hameln" indeholder propylenglykol. Selvom det ikke har vist sig, at propylenglykol forårsager reproduktionstoksicitet eller udviklingstoksicitet hos dyr eller mennesker, kan det nå fosteret. Dexamethasone phosphate "hameln" bør anvendes med forsigtighed under graviditet. Omhyggelig vurdering af de potentielle fordele og forbundne risici ved samtidig administration med propylenglykol bør foretages individuelt.

*Amning*

Dexamethason udskilles i brystmælk. Ingen tilfælde af skader på spædbørn har været rapporteret.

Dexamethasone phosphate "hameln" skal anvendes under de strengeste indikationer under amning. En nøje vurdering af de potentielle fordele og dermed forbundne risici ved behandlingen skal foretages individuelt.

Hvis sygdommen kræver højere doser, bør amning ophøre.

Dexamethasone phosphate "hameln" indeholder propylenglykol, som også blev påvist i modermælk. Selvom propylenglykol ikke har vist sig at forårsage reproduktionstoksicitet eller udviklingstoksicitet hos dyr og mennesker, bør Dexamethasone phosphate "hameln" anvendes med forsigtighed af ammende kvinder. Omhyggelig vurdering af de potentielle fordele og forbundne risici ved behandling med steroider og propylenglykol bør foretages individuelt.

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

Ikke mærkning

Dexamethasone phosphate "hameln" har ingen eller ringe effekt på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det samme gælder for arbejde i farlige omgivelser.

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

Forekomsten af forudsigelige bivirkninger, herunder hypothalamus-hypofyse-adrenal suppression, korrelerer med den relative styrke af lægemidlet, dosering, timing af administration og varighed af behandlingen (se pkt. 4.4).

Bivirkningerne anføres nedenfor i henhold til MedDRA organklasser og frekvens. Frekvenserne defineres som: 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).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasser** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Ikke kendt | 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 | Ikke kendt | Moderat leukocytose, lymfocytopeni, eosinofeni, polycytæmi. |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Overfølsomhedsreaktion (f.eks. medicinsk induceret exanthema), alvorlige anafylaktiske reaktioner, såsom arytmier, bronchospasme, hypo- eller hypertension, 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 udskillelse af kalium (risiko for arytmier), vægtstigning, nedsat glucosetolerance, diabetes mellitus, hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi, øget appetit. |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke kendt | Depression, irritabilitet, eufori, øget energiniveau, psykoser, mani, hallucinationer, emotionel labilitet, angst, søvnforstyrrelser, suicidalitet. |
| Nervesystemet | Ikke kendt | Pseudotumor cerebri, manifestation af latent epilepsi, stigning i følsomhed over for anfald i manifest epilepsi. |
| Øjne | Ikke kendt | 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. Sløret syn (se også pkt. 4.4). |
| Hjerte | Ikke kendt | Hypertrofisk kardiomyopati hos for tidligt fødte børn (se pkt. 4.4). |
| Vaskulære sygdomme | Ikke kendt | Hypertension, øget risiko for aterosklerose og trombose, vasculitis (også som abstinenssyndrom efter langvarig behandling), øget kapillærskørhed. |
| Mave-tarm-kanalen | Ikke kendt | Gastrointestinale sår, gastrointestinal blødning, pancreatitis, mavegener. |
| Hud og subkutane væv | Ikke kendt | Striae rubra, atrofi, telangiektasi, petekkier, ekkymose, hypertrichose, steroidinduceret akne, rosacea-lignende (perioral) dermatitis, ændringer i hudpigmentering. |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke kendt | 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 | Ikke kendt | Forstyrrelser i kønshormonudskillelsen (som en følge heraf: uregelmæssig menstruation op til amenorré, hirsutisme, impotens). |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ikke kendt | Forsinket sårheling. |

Lokal administration:

Lokal irritation og intolerabilitetsreaktioner er mulige (varmefølelse, langvarige smerter). 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.

Ingen modgift er tilgængelig. Behandling er sandsynligvis ikke indiceret til reaktioner på grund af kronisk forgiftning, medmindre patienten har en tilstand, der gør ham/hende usædvanlig modtagelig for at opleve bivirkninger fra kortikosteroider. I dette tilfælde bør symptomatisk behandling iværksættes efter behov.

Anafylaktiske reaktioner og overfølsomhedsreaktioner kan behandles med adrenalin, overtryksventilation og aminophyllin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Glukokortikoider, ATC-kode: H 02 AB 02.

Farmakodynamiske virkninger

Dexamethason er et monofluorineret glukokortikoid med udtalte antiallergiske, antiinflammatoriske og membranstabiliserende egenskaber og virkninger på kulhydrat-, protein- og fedtmetabolisme

Dexamethason har virkninger som andre basale glukokortikoider og er blandt de mest aktive glukokortikoider.

Dexamethason har cirka 7,5 gange større glukokortikoid virkning end prednisolon og prednison, og sammenlignet med hydrokortison har det en 30 gange større virkning. Dexamethason har 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 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.

*Klinisk effekt og sikkerhed – COVID-19*

Klinisk effekt

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[[3]](#footnote-3)***

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Binding af dexamethason til plasmaproteiner er mindre end for de fleste andre kortikosteroider og anslås at være ca. 77 %. 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. Efter intravenøs administration af radioaktivt mærket dexamethason til mennesker, er den maksimale koncentration af dexamethason i cerebrospinalvæsken cirka 1/6 af dets plasmakoncentration. Plasmahalveringstiden for dexamethason er ca. 190 minutter.

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.

Elimination

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 og ligesom glucoronater eller sulfat udskilles metabolitterne også primært via nyrerne. Op til 65 % af en dosis udskilles i urinen indenfor 24 timer. 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 dosis inden for de første 7 dage i mus er 16 g/kg legemsvægt og i rotter mere end 3 g/kg legemsvægt. Efter en enkelt subkutan dosis er LD50 i mus mere end 700 mg/kg legemsvægt, og i rotter ca. 120 mg/kg legemsvægt inden for de første 7 dage. Observeret over en periode på 21 dage falder disse værdier, hvilket fortolkes som en konsekvens af alvorlige infektionsfrigivne sygdomme forårsaget af hormoninduceret immunsuppression.

*Kronisk toksicitet:*

Der er ingen oplysninger om kronisk toksicitet hos mennesker eller dyr. Kortikoid-inducerede manifestationer af forgiftning er aldrig blevet rapporteret. I tilfælde af relativt langvarig behandling med doser over 1,5 mg/dag må der forventes markante bivirkninger (se pkt. 4.8).

*Mutagene og kræftfremkaldende potentialer:*

Tilgængelige data for glukokortikoider afslører intet bevis for klinisk relevante genotoksiske egenskaber.

*Reproduktionstoksicitet:*

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.

*Miljørisikovurdering (ERA):*

Baseret på dexamethasons endokrine virkningsmekanisme kan en risiko for vandig(e) kompartment(er) ikke udelukkes (se pkt. 6.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Propylenglykol

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dexamethason bør ikke blandes med opløsninger indeholdende følgende aktive stoffer daunorubicin, doxorubicin, vancomycin, diphenhydramin (med lorazepam og metoclopramid) og metaraminolbitartrat. Det bør desuden heller ikke bruges med doxapram og glycopyrrolat i en sprøjte, og med ciprofloxacin, idarubicin og midazolam i Y-site injektioner (1:1-blanding).

Kompatibilitetsdata for dexamethason givet kontinuerligt over 24 timer via SC-sprøjtedriver:

* Kompatibel med metoclopramid og morfin
* Mulig inkompatibilitet med octreotid (somatostatinanalog)
* Bundfald med følgende: cyclizin, midazolam, haloperidol, levomepromazin.

**6.3 Opbevaringstid**

*Uåbnet ampul*: 2 år

*Åbnet ampul*: Produktet skal anvendes straks efter åbning.

*Diluted solution:*

Kemisk og fysisk stabilitet ved brug er påvist i 24 timer ved 25 °C for det fortyndede produkt. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser under brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8 ° C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke fryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter åbning eller fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløst neutralt glas one-point-cut (OPC) ampuller type I, med et nominelt volumen på 1 ml eller 2 ml.

Pakningsstørrelser: 5 eller 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Når Dexamethasone phosphate "hameln" gives ved intravenøs infusion, anbefales glukose 5 %, natriumchlorid 0,9 % og Ringers opløsning som solvens. Den nøjagtige koncentration af dexamethason pr. infusionsbeholder skal bestemmes af den ønskede dosis, patientens væskeindtag og den nødvendige dråbehastighed.

Ved palliativ behandling kan Dexamethasone phosphate "hameln" fortyndes med natriumchlorid, og administreres ved kontinuerlig subkutan infusion (CSCI).

Opløsningen skal inspiceres visuelt inden brug. Kun klar opløsning bør anvendes. Må ikke anvendes, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler.

Kun til engangsbrug.

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Tyskland

**Repræsentant**

hameln pharma ApS

Naverland 22

2600 Glostrup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62831

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. november 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. december 2024

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