

 20. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dexliq, oral opløsning**

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

 30340

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Dexliq

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder 4 mg dexamethason (som dexamethason-natriumphosphat).

Hjælpestoffer med kendt virkning

Hver ml opløsning indeholder også 275 mg flydende maltitol (E965), 98 mg sorbitol (E420), 0,2 mg ethanol og 90 mg propylenglycol (E1520).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral opløsning

Farveløs til bleggul opløsning med mintduft.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Dexliq er indiceret til:

Infektioner og parasitære sygdomme

Tuberkuløs meningitis, kun i forbindelse med ikke-infektionsudløst terapi.

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

* Palliativ behandling af neoplastiske sygdomme.
* Profylakse og behandling af emesis, induceret af cytostatika, emetogen kemoterapi, ved antiemetisk behandling.
* Behandling af symptomatisk, multipelt myelom, akut lymfocytisk/lymfoblastisk leukæmi, Hodgkins sygdom og ikke-Hodgkins lymfom i kombination med andre lægemidler.

Blod og lymfesystem

Idiopatisk, thrombocytopenisk purpura hos voksne.

Immunsystemet

Indledende behandling af autoimmune sygdomme som systemiske lupus-erythematoder.

Det endokrine system

Diagnostisk undersøgelse for adrenokortisk hyperfunktion (dexamethason-suppressionstest).

Nervesystemet

 Cerebralt ødem (kun med symptomer på intrakranielt tryk, dokumenteret ved computertomografi), forårsaget af en hjernetumor, neurokirurgisk intervention eller cerebral absces.

Vaskulære sygdomme

Aktive faser af systemiske vaskulitider som panarteritis nodosa (behandlingslængden skal begrænses til to uger i tilfælde af sideløbende, positiv hepatitis B-serologi).

Luftveje, thorax og mediastinum

* Akutte astma-exacerbationer, når anvendelse af et oralt corticosteroid er egnet
* Strubehoste.

Hud og subkutane væv

Indledende behandling af ekstensive, svære, akutte hudlidelser, der reagerer på glucocortocoider, f.eks. erytrodermi, pemphigus vulgaris.

Knogler, led, muskler og bindevæv

* Svære, progressive forløb af aktiv, rheumatoid arthritis, f.eks. hurtigt forløbende, destruktive former og/eller extraartikulære manifestationer.
* Svært, systemisk forløb af juvenil, idiopatisk artritis (Stills sygdom).
* Myositis

Kirurgiske og medicinske procedurer

Forebyggelse og behandling af postoperativ opkastning under antiemetisk behandling.

**4.2 Dosering og administration**

 **Dosering**

Voksne

 *Generelle overvejelser*

 Doseringen skal tildeles til den individuelle respons og sygdommens natur. For at minimere bivirkninger skal der anvendes den lavest mulige, effektive dosering (se pkt. 4.8).

 Den indledende dosering varierer fra 0,5 til 9 mg dagligt, afhængigt af den behandlede sygdom. Ved alvorligere sygdomme kan højere doser end 9 mg dagligt være nødvendige. Den indledende dosering bør opretholdes eller justeres, indtil patientens respons er tilfredsstillende. Både aftendosis, som er nyttig ved lindring af morgenstivhed, og det delte doseringsregime er forbundet med større suppression af hypothalamus-hypofyse-binyreaksen. Hvis der ikke fremkommer en tilfredsstillende, klinisk respons efter en rimelig tid, seponeres behandling med Dexliq, og patienten overføres til en anden terapi.

 Hvis den indledende respons er gunstig, bør vedligeholdelsesdoseringen bestemmes ved gradvist at sænke dosis til den laveste dosis, der er nødvendig for at opretholde en adækvat, klinisk respons. Kronisk dosering bør fortrinsvis ikke overstige 1,5 mg Dexliq dagligt.

 Patienter skal overvåges for tegn, der kan kræve dosisjustering. Disse kan være ændringer i klinisk status, der stammer fra remissioner eller exacerbationer af sygdommen, individuel lægemiddelfølsomhed og stressvirkning (f.eks. operation, infektion, traume). Under stress kan det midlertidigt være nødvendigt at øge dosis.

 Hvis lægemidlet skal stoppes efter mere end nogle få dages behandling, skal det seponeres gradvist.

 Følgende ækvivalenter letter et skift til Dexliq fra andre glucocorticoider:

 Milligram til milligram er dexamethason cirka ækvivalent med betamethason, 4 til 6 gange kraftigere end methylprednisolon og triamcinolon, 6 til 8 gange kraftigere end prednison og prednisolon, 25 til 30 gange kraftigere end hydrocortison og ca. 35 gange kraftigere end cortison.

*Langtidsbehandling*

Til langtidsbehandling af adskillige tilstande skal glucocorticoid-behandling efter indledende behandling skiftes fra dexamethason til prednison/prednisolon for at nedsætte suppression af binyrebarkens funktion.

 *Akutte, selvbegrænsende, allergiske sygdomme eller akutte exacerbationer af allergiske sygdomme.*

 Der foreslås følgende doseringsskema, der kombinerer parenteral og oral terapi (voluminer, der svarer til milligram dexamethason, er angivet på den orale sprøjte):

1. dag: Dexamethasonnatriumphosphat-injektion 4 mg eller 8 mg intramuskulært.

2. dag: 1 mg dexamethason som Dexliq 4 mg/ml oral opløsning to gange dagligt.

3. dag: 1 mg dexamethason som Dexliq 4 mg/ml oral opløsning to gange dagligt.

4. dag: 0,5 mg dexamethason som Dexliq 4 mg/ml oral opløsning to gange dagligt.

5. dag: 0,5 mg dexamethason som Dexliq 4 mg/ml oral opløsning to gange dagligt.

6. dag: 0,5 mg dexamethason som Dexliq 4 mg/ml oral opløsning.

7. dag: 0,5 mg dexamethason som Dexliq 4 mg/ml oral opløsning.

8. dag: Revurdering.

 Dette skema er beregnet til at sikre adækvat terapi under akutte episoder og samtidigt minimere risikoen for overdosering i kroniske tilfælde.

 *Øget, intrakranielt tryk*

 Indledende terapi sker normalt ved injektion. Når vedligeholdelsesterapi er nødvendig, skal den snarest muligt ændres til Dexliq. Til palliativ behandling af patienter med tilbagevendende eller inoperable hjernetumorer skal vedligeholdelsesdosering beregnes individuelt. En dosis på 2 mg to eller tre gange dagligt kan være effektiv. Der skal altid anvendes den mindste dosis, der er nødvendig til at kontrollere symptomerne.

 *Dexamethason-suppressiontests*

1. Tests for Cushings syndrom:

 2 mg dexamethason som Dexliq 4 mg/ml oral opløsning skal indgives kl. 23. Blodprøver til bestemmelse af plasmacortisol tages derefter kl. 08 næste morgen.

Hvis større nøjagtighed er nødvendig, skal 0,5 mg dexamethason indgives som Dexliq 4 mg/ml oral opløsning hver 6. time i 48 timer. Blod skal udtages kl. 08 den tredje morgen til plasmacortisolbestemmelse.

24 timers urinopsamling skal anvendes til ekskretionsbestemmelse af 17-hydroxycorticosteroid.

1. Test til skelnen af Cushings syndrom, forårsaget af hypofyse-ACTH-overskud, fra syndrom, der er induceret af andre årsager:

 2 mg dexamethason indgives som Dexliq 4 mg/ml oral opløsning hver 6. time i 48 timer. Blod skal udtages kl. 08 den tredje morgen til plasmacortisolbestemmelse.

 24 timers urinopsamling skal anvendes til ekskretionsbestemmelse af 17-hydroxycorticosteroid.

Pædiatrisk population

Dosering skal begrænses til en enkelt dosis hveranden dag for at mindske retardation af væksten og minimere suppression af hypothalamus-hypofyse-binyreaksen.

Ældre personer

Især langtidsbehandling af ældre patienter skal planlægges under hensyntagen til de alvorligere konsekvenser af almindelige bivirkninger fra corticosteroider i en høj alder.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Dosis af dexamethason skal reguleres hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens.

**Administration**

Oral anvendelse.

Lægemidlet leveres med en 3 ml gradueret doseringssprøjte og en “press-in”-sprøjte/flaskeadapter. Hver enkelt streginddeling svarer til 0,5 mg dexamethason.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for dexamethason eller over for et eller flere af hjælpestofferne, anført i pkt. 6.1.

Systemisk infektion, medmindre antiinfektionsterapi er bragt i anvendelse.

Systemiske svampeinfektioner.

Ulcus eller ulcus duodeni.

Infektion med tropiske larver.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Bivirkninger kan minimeres ved anvendelse af den laveste, effektive dosis i minimumsperioden og ved indgivelse af det daglige behov som en enkelt morgendosis eller, såfremt det er muligt, som en enkelt morgendosis hver anden dag. Hyppig patientudredning er nødvendig for korrekt tildeling af dosis i forhold til sygdomsaktivitet. Når en dosisnedsættelse er mulig, skal nedsættelsen ske gradvist (se pkt. 4.2).

 Binyresuppression

 En adrenokortisk insufficiens, der er forårsaget af glucocortocoid-behandling, kan, afhængigt af dosis og behandlingslængde, bestå i mange måneder og i nogle tilfælde mere end et år efter seponering af behandlingen. Seponering af corticosteroider efter forlænget terapi skal derfor altid ske gradvist for at undgå akut binyreinsufficiens og aftrappet over uger eller måneder i overensstemmelse med dosis og behandlingens varighed. Hos patienter, der har modtaget mere end fysiologiske doser af systemiske corticosteroider (ca. 1 mg dexamethason) i mere end 3 uger, bør seponeringen ikke ske brat.

 Hvordan dosisnedsættelse bør udføres, afhænger i det væsentlige af, om det er sandsynligt, at sygdommen vil recidivere, når dosis af systemiske corticosteroider bliver nedsat. Der kan være behov for klinisk vurdering af sygdomsaktivitet under seponering.

 Hvis det er usandsynligt, at sygdommen vil recidivere ved seponering af systemiske corticosteroider, men der er usikkerhed om hypothalamus-hypofyse-binyre- (HPA-) suppression, kan dosis af systemiske corticosteroider hurtigt nedsættes til fysiologiske doser. Så snart en daglig dosis på 1 mg dexamethason er nået, bør dosisnedsættelsen være langsommere for at tillade HPA-aksen at restituere sig.

 Brat seponering af systemisk corticosteroidbehandling, der er fortsat op til 3 uger, er passende, såfremt det betragtes som usandsynligt, at sygdommen vil recidivere.

 Det er usandsynligt, at brat seponering af doser på op til 6 mg dexamethason dagligt i 3 uger vil føre til klinisk relevant HPA-aksesuppression hos flertallet af patienter.

 I følgende patientgrupper bør gradvis seponering af systemisk corticosteroidterapi overvejes, selv efter forløb, der har varet 3 uger eller mindre:

* Patienter, der har haft gentagne forløb med systemiske corticosteroider, især hvis de er taget i mere end 3 uger.
* Hvis et kort forløb er blevet ordineret inden for et år efter ophør af langtidsterapi (måneder eller år).
* Patienter, der kan have grunde til adrenokortisk insufficiens bortset fra exogen corticosteroidterapi.
* Patienter, der får større doser af systemisk corticosteroid end 6 mg dagligt af dexamethason.
* Patienter, der gentagne gange tager doser om aftenen.

 Tilstande, der kræver særlig opmærksomhed

 Behandling med Dexliq bør kun implementeres i tilfælde af de stærkeste indikationer og om nødvendigt yderligere målrettet antiinfektionsbehandling, indgivet mod følgende sygdomme:

* Akutte virusinfektioner (Herpes zoster, Herpes simplex, Varicella, herpeskeratitis)
* HBsAG-positiv kronisk aktiv hepatitis
* Ca. 8 uger forud for til 2 uger efter vaccinationer med levende vacciner
* Systemiske mycoser og parasitose (f.eks. nematoder)
* Poliomyelitis
* Lymfadenitis efter BCG-vaccination
* Akutte og kroniske bakterieinfektioner
* Med en historik for tuberkulose (reaktiveringsrisiko). Må kun anvendes under tuberkulostatisk beskyttelse

 Endvidere bør behandling med Dexliq kun implementeres under stærke indikationer og om nødvendigt skal yderligere, specifik behandling implementeres mod

* Mavesår
* Svær osteoporose
* Vanskeligt regulerbart, højt blodtryk
* Vanskeligt regulerbar diabetes mellitus
* Psykiatriske sygdomme (herunder historik)
* Snævervinkelglaucom og åbenvinkelglaucom
* Corneasår og corneaskader
* Svært hjertesvigt

Anafylaktisk reaktion

Alvorlige anafylaktiske reaktioner kan forekomme.

Tendinitis

Risikoen for tendinitis og seneruptur er øget hos patienter, der samtidigt behandles med glucocorticoider og fluorquinoloner.

Myasthenia gravis

En på forhånd eksisterende myasthenia gravis kan indledningsvis blive svækket i begyndelsen af dexamethasonbehandlingen.

Cerebralt ødem eller øget intrakranielt tryk

Corticosteroider bør ikke anvendes i forbindelse med en kvæstelse i hovedet, da de sandsynligvis ikke vil gavne, måske endda skade.

Tarmperforeringer

 På grund af risikoen for en tarmperforering må Dexliq kun anvendes efter akut indikation og under adækvat overvågning for:

* Svær colitis ulcerosa med truende perforering
* Diverticulitis
* Enteroanastomose (umiddelbart postoperativ)

 Tegn på peritoneal irritation efter gastrointestinal perforering kan være fraværende hos patienter, der modtager høje doser glucocorticoider.

Interkurrent sygdom og stress

 Under forlænget terapi vil enhver interkurrent sygdom, operationsprocedure, ethvert traume eller stress kræve en midlertidig, øget dosering; hvis corticosteroider er blevet standset efter forlænget terapi, kan der være behov for at genintroducere dem midlertidigt.

 Patienter under stress kan have behov for øgede doser corticosteroider før, under og efter den stressende situation.

 Under behandling med Dexliq for specifikke, fysiske stresstilstande (traume, operation, fødsel osv.) kan en midlertidigt øget dosis være nødvendig. Selv i tilfælde af forlænget adrenokortisk insufficiens efter seponering af behandlingen kan indgivelse af glucocorticoider være nødvendige i fysisk stressende situationer. En akut terapiinduceret, adrenokortisk insufficiens kan minimeres ved langsom dosisnedsættelse indtil et planlagt seponeringstidspunkt.

Anti-inflammatoriske, immunosuppressive virkninger/infektion

Corticosteroider kan forværre systemiske svampeinfektioner og bør ikke anvendes, medmindre de er nødvendige for at kontrollere lægemiddelreaktioner, der skyldes amphotericin. Det er også blevet indberettet, at sideløbende anvendelse af amphotericin og hydrocortison blev fulgt af forstørret hjerte og hjertesvigt.

Indgivelse af vacciner med levende virus er kontraindiceret hos personer, der modtager immunosuppressive doser corticosteroider. Hvis inaktiverede, virale eller bakterielle vacciner indgives til personer, der modtager immunosuppressive doser corticosteroider, opnås den forventede serumantistof-respons måske ikke.

Suppression af den inflammatoriske respons og immunfunktion øger følsomheden over for infektioner og deres sværhed. Den kliniske præsentation kan være atypisk, og svære infektioner, såsom septikæmi og tuberkulose, kan være maskeret og kan nå et fremskredet stadium, før de bliver erkendt.

Adækvat, antimikrobiel terapi bør om nødvendigt ledsage glucocorticoidterapi, f.eks. ved tuberkulose samt virus- og svampeinfektioner i øjet.

 Behandling med Dexliq kan skjule symptomerne på en eksisterende infektion eller infektion under udvikling, hvilket derfor gør en diagnose vanskeligere. Der kan være nedsat resistens og manglende evne til at lokalisere en infektion hos patienter på corticosteroider.

Skoldkopper kræver særlig opmærksomhed, da denne normalt mindre sygdom kan være dødelig hos immunundertrykkede patienter

Patienter (eller forældre til børn) uden en sikker historik for skoldkopper bør rådes til at undgå tæt, personlig kontakt med skoldkopper og helvedesild, og hvis de bliver eksponeret, bør de søge akut, medicinsk behandling. Passiv immunisering med skoldkoppe-/helvedesildsimmunoglobulin (VZIG) er påkrævet ved eksponerede, ikke-immune patienter, der modtager systemiske corticosteroider, eller som har fået dem inden for de foregående tre måneder; dette bør gives inden for ti dage fra eksponering for skoldkopper. *Hvis en diagnose for skoldkopper bliver bekræftet, berettiger sygdommen specialistpleje og akut behandling. Corticosteroider bør ikke standses, og dosen skal måske øges.*

 Mæslinger kan have et alvorligere og endda dødeligt forløb hos immunundertrykte patienter. Hos disse børn eller voksne bør særlig omhu iagttages for at undgå eksponering for mæslinger. Sker eksponering, kan profylakse med intramuskulær, sammenløbet immunoglobulin (IG) være indiceret. Eksponerede patienter bør rådes til at kontakte lægen straks.

 Corticosteroider kan aktivere latent amøbiasis eller strongyloidiasis eller forværre en aktiv sygdom. Latent sygdom kan aktiveres, eller der kan ske en forværring af interkurrente infektioner fra patogener, herunder dem, der skyldes *Amoeba*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Pneumocystis* eller *Toxoplasma*. Det anbefales, at disse udelukkes, før en corticosteroidbehandling påbegyndes, især hos de patienter, der har opholdt sig i troperne, eller dem med en uforklaret diarré.

 En rapport viser, at anvendelsen af corticosteroider ved cerebral malaria er forbundet med en forlænget coma og en øget forekomst af pneumoni og gastro-intestinal blødning, og derfor bør corticosteroider ikke anvendes ved cerebral malaria.

Psykiatriske reaktioner

 Patienter og/eller nærtstående bør advares om, at potentielt svære, psykiatriske bivirkning kan forekomme sammen med systemiske steroider (se pkt. 4.8). Symptomer viser sig typisk inden for få dage eller uger, efter at behandlingen er påbegyndt. Risikoen kan være højere ved høje doser/systemisk eksponering (se også pkt. 4.5 for farmakokinetiske interaktioner, der kan øge risikoen for bivirkninger), selv om dosisniveauer ikke tillader forudsigelse af reaktioners indtræden, type, sværhed eller varighed. De fleste reaktioner ophører efter enten dosisnedsættelse eller seponering, selv om specifik behandling kan være nødvendig.

 Patienter/nærtstående bør opfordres til at søge råd fra lægen, hvis der udvikler sig bekymrende psykologiske symptomer, især ved mistanke om nedtrykthed eller selvmordstanker. Patienter/nærtstående bør også være opmærksomme på mulige psykiatriske lidelser, der kan forekomme enten under eller umiddelbart efter dosisaftrapning/seponering af systemiske steroider, selv om disse reaktioner sjældent er blevet indberettet.

 Særlig omhu er nødvendig ved anvendelse af systemiske corticosteroider hos patienter med eksisterende eller tidligere historik for svære, emotionelle forstyrrelser hos dem eller hos nærtstående slægtninge. Disse omfatter depressiv eller maniodepressiv sygdom og tidligere steroidpsykose.

Øjne

 Forlænget anvendelse af corticosteroider kan frembringe subkapsulær katarakt, glaucom med mulig skade på synsnerver, chorioretinopati, der kan resultere i svækket syn, herunder tab af syn, og kan forstærke grundlaget for sekundære øjeninfektioner fra svampe eller vira. Særlig omhu er nødvendig ved behandling af patienter med glaucom (eller familiehistorik for glaucom) samt ved behandling af patienter med herpes simplex i øjet på grund af mulig cornea-perforering.

Elektrolytforstyrrelser

 Middel- og store doser hydrocortison eller cortison kan give forhøjet blodtryk, retention af salt og vand samt øget udskillelse af kalium, men disse virkninger forekommer mindre sandsynligt ved syntetiske derivater, undtagen når de anvendes i store doser. Saltrestriktioner i kost og kaliumsupplement kan være nødvendige ved corticosteroidterapi. Alle corticosteroider øger calciumudskillelse.

 Særlig omhu er nødvendig ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion, hypertension og kongestivt hjertesvigt.

Andre forsigtighedsregler

 Et højere behov for insulin eller orale antidiabetika skal overvejes ved indgivelse af Dexliq til diabetikere.

 Regelmæssig blodtryksovervågning er nødvendig under behandling med Dexliq, især under indgivelse af større doser og ved patienter med vanskeligt regulerbart, højt blodtryk.

 På grund af risikoen for svækkelse bør patienter med svær hjerteinsufficiens omhyggeligt overvåges.

 Bradykardi kan forekomme hos patienter, der bliver behandlet med høje doser dexamethason.

 Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af corticosteroider hos patienter, der for nylig har lidt af myokardieinfarkt, da der er indberettet myokardieruptur*.*

 Corticosteroider bør anvendes varsomt hos patienter med migræne, da corticosteroider kan forårsage væskeophobning.

 Der er rapporteret phæochromocytoma-krise, som kan være dødelig, efter indgivelse af systemiske corticosteroider. Corticosteroider bør kun indgives til patienter med formodet eller identificeret phæochromocytoma efter en passende risk/benefit-vurdering.

 Regelmæssige kontrolundersøgelser hos læger (herunder synsundersøgelser med tre måneders intervaller) anbefales under langtidbehandling med Dexliq.

 Ved høje doser bør tilstrækkeligt calciumindtag og natriumrestriktion samt serumkalium-niveauer overvåges. Afhængigt af behandlingens længde og dosering kan en negativ indflydelse på calciummetabolismen forventes, så at der anbefales en osteoporose-profylakse. Dette gælder først og fremmest for coeksisterende risikofaktorer som familiær disposition, fremskreden alder, efter menopause, utilstrækkeligt protein- og calciumindtag, kraftig rygning, overdrevet alkoholindtag samt utilstrækkelig motion. Forebyggelse består af tilstrækkeligt calcium- og D-vitaminindtag samt fysisk aktivitet. Yderligere medicinsk behandling bør overvejes i tilfælde af på forhånd eksisterende osteoporose.

 Følgende risici bør overvejes efter afbrydelse eller seponering af langtids glucocorticoidindgivelse:

* Forværring eller tilbagevenden af den underliggende sygdom, akut binyreinsufficiens, corticosteroid seponeringssyndrom.
* Visse virussygdomme (skoldkopper, mæslinger) hos patienter, der bliver behandlet med glucocorticoider, kan være meget alvorlige.
* Børn og immunkompromitterede personer uden tidligere skoldkoppe- eller mæslingeinfektion er især i risiko. Hvis disse patienter har kontakt med personer smittet med mæslinger eller skoldkopper, mens de behandles med Dexliq, bør en forebyggende behandling om nødvendigt påbegyndes.

Seponeringssymptomer

 Afbrydelse af corticosteroider efter forlænget terapi kan give seponeringssymptomer, herunder feber, myalgi, artralgi og ildebefindende. Dette kan forekomme hos patienter selv uden evidens for binyreinsufficiens.

For tidligt fødte

 Foreliggende evidens indikerer langtids neuroudviklingsbivirkninger efter tidlig behandling (<96 timer) af præmature spædbørn med kronisk lungesygdom ved startdoser på 0,25 mg/kg to gange dagligt.

Pædiatrisk population

 Corticosteroider giver en dosisafhængig væksthæmning i spædbarnsalderen, barndommen og pubertetsalderen, hvilket kan være irreversibel. Under langtidsbehandling med Dexliq bør indikationen derfor være meget kraftigt fremlagt hos børn, og deres væksthastighed bør kontrolleres regelmæssigt.

Anvendelse hos ældre personer

 Systemiske corticosteroiders bivirkninger kan have alvorlige konsekvenser, især i en sen alder, hovedsageligt osteoporose, hypertension, hypokalæmi, diabetes, modtagelighed over for infektion samt hudatrofi. Tæt, klinisk overvågning er påkrævet for at forebygge livstruende reaktioner.

Indflydelse på diagnostiske tests

 Glucocorticoider kan undertrykke hudreaktion over for allergitests. De kan også påvirke den nitroblå tetrazolium-test for bakterieinfektioner og give falsknegative resultater.

Bemærkning om doping

 Anvendelse af dopingtest, når man tager Dexliq, kan føre til positive resultater.

Hjælpestofadvarsler

 Dette lægemiddel indeholder flydende maltitol og sorbitol. Patienter med sjældne, arvelige problemer med fructoseintolerans bør ikke tage dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder små mængder ethanol (alkohol), mindre end 100 mg pr. 10 mg dexamethason.

Dette lægemiddel indeholder propylenglycol. Samtidig administration med substrater til alkoholdehydrogenase, såsom ethanol, kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos nyfødte.

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

Virkninger af andre lægemidler på dexamethason

Dexamethason metaboliseres via cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Sideløbende indgivelse af dexamethason med induktorer af CYP3A4, såsom phenytoin, barbiturater, ephedrin, rifabutin, carbamazepin og rifampicin, kan føre til nedsatte plasmakoncentrationer af dexamethason, og dosis skal måske øges. Sideløbende indgivelse af hæmmere af CYP3A4, såsom ketoconazol, ritonavir og erythromycin, kan føre til forhøjede plasmakoncentrationer af dexamethason.

Disse interaktioner kan også interferere med dexamethason-suppressionstests, som derfor bør tolkes med forsigtighed under indgivelse af stoffer, der påvirker dexamethasonmetabolismen.

Ketoconazol kan øge plasmakoncentrationer af dexamethason ved hæmning af CYP3A4, men kan også undertrykke corticosteroidsyntese i binyrerne og derved forårsage binyreinsufficiens ved seponering af corticosteroidbehandling.

Ephedrin kan øge metabolsk udskillelse af corticosteroider og resultere i sænkede plasmaniveauer. En forøgelse af corticosteroiddosis kan blive nødvendig.

Der er rapporteret falsknegative resultater i dexamethason-suppressionstesten hos patienter, der behandles med indometacin.

Antibiotika: Det er blevet indberettet, at macrolide antibiotika kan give en signifikant nedsættelse i corticosteroidudskillelsen.

Anticholinesteraser: Sideløbende anvendelse af anticholinesterasemidler og corticosteroider kan frembringe alvorlig svækkelse hos patienter med myasthenia gravis. Om muligt skal anticholinesterasemidler seponeres mindst 24 timer før påbegyndelse af corticosteroidterapi.

Colestyramin: Colestyramin kan nedsætte absorptionen af dexamethason.

Østrogener, herunder orale kontraceptiver: Østrogener kan nedsætte den hepatiske metabolisme af visse corticosteroider og derved øge deres virkning.

Aminoglutethimid: Nedsættelse af dexamethasoneffekten på grund af dets forøgelse af metabolismen. En justering af dexamethasondoseringen kan være nødvendig.

Specifikt gastrointestinale lægemidler, antacider, medicinsk kul: Der er rapporteret en nedsættelse af digestiv absorption af glucocorticoider sammen med prednisolon og dexamethason. Derfor bør glucocorticoider tages adskilt fra specifikt gastrointestinale lægemidler, antacider og medicinsk kul med et interval mellem behandlingerne på mindst to timer.

Virkninger af dexamethason på andre lægemidler

Dexamethason er en moderat induktor for CYP3A4. Sideløbende indgivelse af dexamethason sammen med stoffer, der metaboliseres via CYP3A4, kan føre til øget udskillelse og nedsatte plasmakoncentrationer af disse stoffer.

Nyreudskillelse af salicylater øges af corticosteroider, og derfor bør salicylatdoseringen nedsættes samtidigt med seponering af steroider.

De ønskede virkninger fra hypoglykæmiske lægemidler (herunder insulin), antihypertensiva og diuretika modvirkes af corticosteroider.

De hypokalæmiske virkninger fra acetazolamid, slyngediuretika, thiazid-diuretika, amphotericin B-injektion, kaliumdepleterende lægemidler, (glucomineralo-) corticosteroider, tetracosactid og carbenoxolon forstærkes. Hypokalæmi prædisponerer for kardial arytmi, især "torsade de pointes", og øger toksiciteten af kardiale glycosider. Hypokalæmi bør korrigeres før påbegyndelse af corticosteroidbehandling. Der er yderligere blevet indberettet tilfælde, hvor sideløbende anvendelse af amphotericin B og hydrocortison blev fulgt af forstørret hjerte og kongestivt hjertesvigt.

Antimavesårsmidler: Carbenoxolon øger risikoen for hypokalæmi.

Chloroquin, hydroxychloroquin og mefloquin: Øget risiko for myopatier og kardiomyopatier.

Sideløbende indgivelse af ACE-hæmmere frembringer en øget risiko for bloddefekter.

De blodtrykssænkende effekter af antihypertensive lægemidler kan blive påvirket af corticosteroider. Den antihypertensive behandlingsdosis skal måske justeres under behandlingen med dexamethason.

Risikoen for tendinitis og seneruptur er øget hos patienter, der samtidigt behandles med glucocorticoider og fluorquinoloner.

Atropin og andre anticholinergetika: Intraokulære trykstigninger kan blive observeret under indgivelse sammen med dexamethason.

Ikke-depolariserende muskelafslappende lægemidler: muskelafslapningseffekten kan vare længere.

Somatotropin: effekten af væksthormonet kan blive nedsat.

Protirelin: Nedsat forøgelse af TSH kan blive observeret under indgivelse af protirelin.

Sultopride er blevet forbundet med ventrikulær arrytmi, især ‘torsade de pointes’. Denne kombination anbefales ikke.

Patienter, der tager NSAID’er, bør overvåges, eftersom forekomsten og/eller sværheden af mavesår kan øges. Aspirin bør også anvendes med forsigtighed sammen med corticosteroider ved hypoprothrombinæmi.

Ciclosporin: Øget aktivitet af både ciclosporin og corticosteroider kan forekomme, når de to anvendes samtidigt. Der er indberettet konvulsioner ved denne samtidige anvendelse.

Thalidomid: Indgivelse samtidigt med thalidomid bør benyttes med forsigtighed, da der er rapporteret toksisk epidermis-nekrolyse ved sideløbende anvendelse.

Corticosteroider kan også påvirke den nitroblå tetrazolium-test for bakterieinfektioner og frembringe falsknegative resultater.

Svækkede, levende vacciner: Risiko for dødelig, systemisk sygdom

Praziquantel: Nedsættelse af praziquantel-plasmakoncentrationer med risiko for behandlingssvigt, der skyldes øget, hepatisk metabolisme fra dexamethason.

Orale antikoagulanter: Mulig indvirkning af corticosteroidterapi på metabolismen af orale antikoagulanter og på koagulationsfaktorer. Ved høje doser eller ved behandling i mere end 10 dage er der en risiko for blødning specifikt fra corticosteroidterapi (gastrointestinal mucosa, vaskulær sårbarhed). Patienter, der tager corticosteroider i forbindelse med orale antikoagulanter, bør overvåges tæt (biologiske undersøgelser på 8. dag, derefter hveranden uge under behandling og efter seponering af behandlingen).

Insulin, sulfonylurinstof, metformin: Forøgelse af blodglucose undertiden med diabetisk ketose, eftersom corticosteroider forringer carbohydrattoleransen. Blod- og urin-selvmonitorering bør derfor forstærkes af patienten, især ved behandlingens start.

Isoniazid: Der er rapporteret en nedsættelse af plasmaisoniazidniveauerne sammen med prednisolon. Den foreslåede mekanisme er en forøgelse i hepatisk metabolisme af isoniazid og en nedsættelse i den hepatiske metabolisme af isoniazid og en nedsættelse i den hepatiske metabolisme af glucocorticoider. Patienter, der tager isoniazid, bør overvåges tæt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

 Dexamethason krydser placenta. Indgivelse af corticosteroider til drægtige dyr kan forårsage anomalier i fosterudvikling, herunder ganespalte, intrauterin vækstretardering og virkninger på hjernevækst og -udvikling. Der er ingen evidens for, at corticosteroider resulterer i en øget forekomst af medfødte anomalier, såsom ganespalte/hareskår hos mennesker (se pkt. 5.3). Langtids eller gentagen corticosteroidterapi under graviditet øger risikoen for intrauterin vækstretardering. Hos nyfødte, der har været eksponeret for corticosteroider før fødslen, er der en øget risiko for nyreinsufficiens, som under normale omstændigheder gennemgår spontan, postnatal tilbageslag og er sjældent af klinisk betydning. Dexamethason bør kun ordineres under graviditet og især i første trimester, hvis fordelene opvejer risiciene for moder og barn.

 Amning

Glucocorticoider udskilles i modermælken. Der er utilstrækkelige informationer om udskillelsen af dexamethason i modermælk. En risiko for nyfødte/småbørn kan ikke udelukkes. Småbørn af mødre, der tager høje doser af systemiske corticosteroider i længere perioder, kan få en grad af binyresuppresssion. En beslutning om at fortsætte/afbryde amning eller at fortsætte/seponere behandling med dexamethason skal tages ved at afveje fordelen ved amning af barnet mod fordelen ved dexamethasonterapi til kvinden.

 Fertilitet

 Der foreligger ingen data om dexamethasons indflydelse på dyrs eller menneskers fertilitet.

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Forekomsten af forventede bivirkninger, såsom suppression af hypothalamus-hypofyse-binyreaksen, korrelerer med stoffets styrke, dosis, indgivelsestidspunkt og behandlingens varighed. Under en korttidsterapi i overensstemmelse med doseringsanbefalingerne og tæt overvågning af patienterne er risikoen for bivirkninger lav.

De sædvanlige bivirkninger ved korttids dexamethasonbehandling (dage/uger) omfatter vægtøgning, psykologiske lidelser, glucoseintolerans og forbigående adrenokortisk insufficiens. Langtids dexamethasonbehandling (måneder/år) forårsager normalt central fedme, hudsårbarhed, muskelatrofi, osteoporose, vækstretardering og langtids suprarenal insufficiens (se også pkt. 4.4).

|  |  |
| --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Øget modtagelighed over for eller forværring af (latente) infektioner med maskering af kliniske symptomer, opportunistiske infektioner, reaktivering af latent tuberkulose, forværring af øjeninfektioner, candidiasis. |
| Blod og lymfesystem | Leukocytose, lymfopeni, eosinopeni, polycythemi, anormal koagulering |
| Immunsystemet | Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylakse, immunsuppression (se også under “Infektioner og parasitære sygdomme”) |
| Det endokrine system | Suppression af hypothalamus-hypofyse-binyreaksen og induktion af Cushings syndrom (typiske symptomer: fuldmåneansigt, plethora, sekundær adrenal og hypofyseinsufficiens (især under stress, såsom traume eller operation) |
| Metabolisme og ernæring | Vægtøgning, negativ protein- og calciumbalance, øget appetit, natrium- og vandophobning, kaliumtab (NB: rytmeforstyrrelser), hypokalæmisk alkalose, manifestation af latent diabetes mellitus, nedsat carbohydrattolerans med øgede dosiskrav til antidiabetesterapi, hypercholesterolæmi, hypertriglyceridæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Psykologisk afhængighed, depression, søvnløshed, forværret schizofreni, mental sygdom, fra eufori til tydelig psykose. |
| Nervesystemet | Øget intrakranielt tryk med stasepapil hos børn (pseudotumor cerebri), der normalt følger seponering af behandling; manifestation af latent epilepsi, øgede anfald af oplagt epilepsi, vertigo, hovedpine |
| Øjne | Forhøjet intraokulært tryk, glaucom, stasepapil, katarakt, normalt med subkapsulær opacitet bagtil, cornea- og sklera-atrofi, øgede oftalmiske virus-, svampe- og bakterieinfektioner, forværring af symptomer i forbindelse med corneasår. |
| Hjerte | Hjertemuskelruptur efter nylig historik for myokardieinfarkt, kongestivt hjertesvigt hos prædisponerede patienter, kardial dekompensation  |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension, vasculitis, øget atherosklerose og risiko for trombose/tromboembolisme (øget koagulationsevne af blod kan føre til tromboembolismekomplikationer) |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Hikke |
| Mave-tarm-kanalen | Dyspepsi, abdominal distension, mavesår med perforering og blødning, akut pankreatitis, ulcerøs øsofagitis, flatulens, kvalme, opkastning |
| Hud og subkutane væv | Hirsutisme, hypertrikose, hudatrofi, telangiectasia, striae, erythema, steroid acne, petechiae, ecchymosis, allergisk dermatitis, urticaria, angioødem, hårtynding, pigmentlidelse, øget kapillærskørhed, perioral dermatitis, hyperhidrose |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Væksthæmning hos spædbørn, børn og teenagere, præmatur epifyselukning, osteoporose, brud på rygsøjlen og lange knogler, aseptisk nekrose i lårbens- og overarmsknogler, senerivninger, proximal myopati, muskelsvækkelse, tab af muskelmasse |
| Det reproduktive system og mammae | Uregelmæssig menses, amenorrhoe, impotens |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Forsinket sårheling, ubehag, steroidseponeringssyndrom: en for hurtig nedsættelse i corticosteroiddosis efter forlænget behandling kan føre til akut binyreinsufficiens, hypotension og død. Et seponeringssyndrom kan vise sig ved feber, myalgi, artralgi, rhinitis, conjunctivitis, smerter, kløende hudknuder og vægttab. |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Nedsat respons over for vaccination og hudtests, tendens til blå mærker |

Se også pkt.4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Adrenokortisk insufficiens*

En adrenokortisk insufficiens, der er forårsaget af glucocorticoid-behandling, kan, afhængigt af dosis og behandlingslængde, bestå i mange måneder og i nogle tilfælde mere end et år efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

*Psykologiske ændringer*

Psykologiske ændringer viser sig i forskellige former, hvor den almindeligste er eufori. Depression, psykotiske reaktioner og suicidale tendenser kan også vise sig. Disse sygdomme kan være alvorlige. Normalt begynder de inden for få dage eller uger, efter at du er begyndt at tage lægemidlet. Det er mere sandsynligt, at de kommer ved høje doser. De fleste af disse problemer forsvinder, hvis dosis sænkes, eller lægemidlet standses (se pkt. 4.4).

*Infektioner*

Behandling med dexamethason kan skjule symptomerne på en eksisterende eller en infektion under udvikling og derved gøre en diagnose vanskeligere og kan føre til en øget risiko for infektion (se pkt. 4.4).

*Tarmperforeringer*

Corticosteroider kan forbindes med en øget risiko for tyktarmsperforering ved svær colitis ulcerosa med truende perforering, diverticulitis og enteroanastomose (umiddelbart postoperativt).

Tegn på peritoneal irritation efter gastrointestinal perforering kan være fraværende hos patienter, der modtager høje doser glucocorticoider (se pkt. 4.4).

*Hjerte-karsygdomme*

Bradykardi, forringelse af svær hjerteinsufficiens og vanskeligt regulerbart, højt blodtryk kan forekomme. Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af corticosteroider hos patienter, der for nylig har lidt af myokardieinfarkt, da der er indberettet myokardieruptur (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Corticosteroider forårsager en dosisafhængig væksthæmning hos spædbørn, børn og teenagere, eftersom corticosteroider kan give anledning til tidlig epifyselukning, som kan være irreversibel (se pkt. 4.4).

*Ældre personer*

Systemiske corticosteroiders bivirkninger kan have alvorlige konsekvenser, især i en sen alder, hovedsageligt osteoporose, hypertension, hypokalæmi, diabetes, modtagelighed over for infektion samt hudatrofi (se pkt. 4.4).

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**

 Indberetninger om akut toksicitet og/eller dødsfald efter overdosering med glucocorticoiser er sjældne. Der findes ingen modgift. Behandling er sandsynligvis ikke indiceret til reaktioner, der skyldes kronisk forgiftning, medmindre patienten har en tilstand, der kan gøre ham usædvanligt modtagelig for bivirkninger fra corticosteroider. I dette tilfælde bør maven tømmes, og om nødvendigt bør symptombehandling iværksættes. Anafylaktiske og overfølsomhedsreaktioner kan behandles med epinephrin (adrealin), positivtryk-kunstigrespiration og aminophyllin. Patienten bør holdes varm og i ro. Dexamethasons biologiske halveringstid i plasma er ca. 190 minutter.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Glucocorticoider, ATC-kode: H02AB02.

Dexamethason er et højpotent og langtidsvirkende glucocorticoid med ubetydeligt natriumophobende egenskaber og er derfor særligt egnet til anvendelse hos patienter med hjertesvigt og hypertension. Dets antiinflammatoriske styrke er 7 gange større end prednisolon og som andre glucocorticoider har dexamethason også antiallergiske, febersænkende og immunsuppressive egenskaber.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Dexamethason absorberes godt, når det gives gennem munden; plasmaspidsniveauer nås mellem 1 og 2 timer efter indtagelse og viser store, individuelle variationer. Hos raske personer er observeret en plasmahalveringstid på 3-6 timer; i undersøgelser af patienter kan dette dog blive nedsat til under 2 timer. Dexamethason er bundet (op til ca. 77 %) til plasmaproteiner, først og fremmest albuminer. Dexamethasons procentdel af proteinbinding forbliver praktisk talt uændret med voksende steroidkoncentrationer - til forskel fra cortisol. Corticosteroider fordeles hurtigt til alle kroppens væv. Dexamethason metaboliseres først og fremmest i leveren, men også i nyrerne. Dexamethason og dets metaboliter udskilles i urinen.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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 divergenser kombineret med defekter i centralnervesystemet og i hjertet. Hos primater blev der set effekter i hjernen efter eksponering. Endvidere kan intrauterin vækst blive forsinket. Alle disse effekter blev set ved høje doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Propylenglycol (E1520)

Flydende maltitol (E965)

Mintsmag (pebermynte, grøn mynte, menthol og ethanol)

Flydende sorbitol (ikke-krystalliserende) (E420)

Natriumcitrat (E331)

Natriumedetat

Sucralose

Natriumhydroxid (som pH-justering)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

 18 måneder.

Efter første åbning: 3 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares i køleskab.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Brun glasflaske (type III), der indeholder 30 ml eller 50 ml oral opløsning, lukket med børnesikret, manipulationssikret skruelåg med en LDPE-forsegling og en LDPE-adapter.

 Hver flaske leveres med en 3 ml gradueret oraldoseringssprøjte. Sprøjtekroppen og stemplet er fremstillet af LDPE. Sprøjten er gradueret i intervaller på 0,5 mg og op til 10 mg.

Pakningsstørrelser: 30 ml og 50 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Theravia

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Frankrig

**Repræsentant**

Medical Need Europe AB

Teatergatan 3

SE-111 48 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 57928

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 5. juli 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 20. december 2023