

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dexavit 4 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 4 mg deksametasonfosfat som 4,37 mg deksametasonnatriumfosfat. 4 mg deksametasonfosfat tilsvarer 3,33 mg deksametason.

Hver 1 ml ampulle inneholder:

4 mg deksametasonfosfat (som 4,37 mg deksametasonnatriumfosfat) - som tilsvarer 3,33 mg deksametason.

Hver 5 ml ampulle inneholder:

20 mg deksametasonfosfat (som 21,85 mg deksametasonnatriumfosfat) - som tilsvarer 16,55 mg deksametason.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning

pH: 7-8,5

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling av cerebralt ødem sekundært til hjernesvulster, nevrokirurgi, hjerneabscess eller bakteriell meningitt.
- Innledende parenteral behandling av omfattende, alvorlige, akutte hudlidelser, slik som erythrodermi, pemphigus vulgaris og akutt eksem.
- Innledende parenteral behandling av aktive faser av kollagenose, slik som systemisk lupus erythematosus, spesielt viscerale former.
- Behandling av alvorlige infeksjonssykdommer (f.eks. brucellose og tuberkuløs meningitt), kun som tilleggsbehandling til egnet infeksjonsbehandling.
- Profylakse og behandling av cytostatikainduisert kvalme og oppkast og etter kirurgi, som antiemetikum.
- Korttids tilleggsbehandling ved akutte episoder eller forverring av revmatiske sykdommer.
- Intra- og periartikulær bruk ved inflammatoriske sykdommer, slik som f.eks. revmatoid artritt, osteoartritt, periartritt og epikondylitt.
- Behandling av infiltrater, slik som ikke-bakteriell tenosynovitt og bursitt, periartritt, tendinopati, se pkt. 4.2 for administrasjon i infiltrater.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Farmakologisk behandling med glukokortikoider som akuttbehandling startes vanligvis med høye doser og administreres vanligvis intravenøst eller intramuskulært. Avhengig av indikasjon og tilstandens alvorlighetsgrad, fortsettes det med startdose i noen dager før den nedtitreres eller reduseres til nødvendig vedlikeholdsdose. Vedlikeholdsdosen kan også administreres oralt.

Det anbefales at minste dose som administreres er 0,4 mg, tilsvarende 0,1 ml av preparatet, og at en 1 ml sprøyte brukes til å trekke Dexavit opp fra ampullen.

Dexavit kan brukes direkte eller tilsettes i en av følgende oppløsninger og gis som en infusjon, se pkt. 6.6:

- glukose 5 %
- natriumklorid 0,9 %
- ringers laktat

Det skal bemerkes at dosebehovet varierer og skal tilpasses individuelt ut fra sykdom og pasient.

Dosering

Intravenøs og intramuskulær administrasjon

- Subakutte former av cerebralt ødem: Administrer 8 mg i.v. deksametasonfosfat etterfulgt av 4 mg i.v. hver 6. time.
- Hjerneabscess: Startdose 4-8 mg deksametasonfosfat, 4-6 ganger daglig. Reduser dosen gradvis ved langtidsbehandling.
- Bakteriell meningitt: Før administrering av første dose med antibiotika, administrer 0,15 mg/kg deksametasonfosfat og fortsett med denne dosen 4 ganger daglig de første behandlingsdagene.
- Akutte hudlidelser og kollagenose: Avhengig av tilstandens karakter og alvorlighetsgrad, administrer daglige doser på 0,8-9 mg (0,2-2,25 ml) deksametasonfosfat. Administrer deretter oral kortikosteroidbehandling i fallende doser.
- Alvorlige infeksjonssykdommer: Administrer 4-20 mg i.v. deksametasonfosfat daglig eller oral deksametason i noen dager, kun etter administrering av egnet infeksjonsbehandling.
- Profylakse og behandling av kvalme og oppkast etter kirurgi: Administrer en enkeltdose på 8-20 mg i.v. deksametasonfosfat før kirurgi. Hos barn fra 2 års alder, administrer 0,15-0,5 mg/kg kroppsvekt (maksimalt 16 mg).
- Profylakse og behandling av kjemoterapiindusert kvalme og oppkast: 10-20 mg i.v. deksametasonfosfat eller behandling med oral deksametason før oppstart av kjemoterapi; ved behov administreres 4-8 mg, 2-3 ganger daglig, oralt eller parenteralt i 1-3 dager (moderat emetogen kjemoterapi) eller opptil 6 dager (høyemetogen kjemoterapi).
- Korttids tilleggbehandling ved akutte episoder eller forverring av revmatiske sykdommer: Startdosen av deksametason varierer fra 0,8 til 9 mg daglig (0,2-2,25 ml), avhengig av sykdommen som behandles. Ved mindre alvorlige sykdommer kan doser under 0,5 mg være tilstrekkelig, mens det ved mer alvorlige sykdommer kan være behov for doser over 9 mg. Startdosen skal opprettholdes eller justeres til pasientens respons er tilfredsstillende. Hvis en tilfredsstillende klinisk respons ikke oppnås innen rimelig tid, skal deksametason seponeres og pasienten settes over på annen behandling.

Intraartikulær administrasjon og injeksjon i infiltrater

Intraartikulære injeksjoner eller injeksjoner i lokale infiltrater administreres vanligvis i doser på 0,4-6 mg (0,1-1,5 ml) deksametason.

Administrasjonsmåte

Dexavit administreres ved injeksjon eller langsom i.v. infusjon. Avhengig av indikasjon kan det også administreres ved intramuskulær injeksjon, intraartikulær injeksjon eller injeksjon i infiltrater.

Behandlingsvarighet avhenger av indikasjonen.

Etter at en gunstig innledende respons er oppnådd, skal riktig vedlikeholdsdose fastslås ved gradvis reduksjon av startdosen til laveste dose som opprettholder ønsket terapeutisk respons. Pasienter skal overvåkes nøye for tegn som kan kreve dosejustering. Dosen skal reduseres gradvis. På samme måte skal behandlingen alltid seponeres gradvis.

Brå seponering av legemidlet etter mer enn 10 dagers behandling kan medføre akutt binyresvikt, og derfor skal behandling med dette legemidlet seponeres gradvis.

Dersom det er nødvendig å fortsette vedlikeholdsbehandling etter innledende behandling, skal muligheten for å heller fortsette behandlingen med prednison/prednisolon vurderes, da disse legemidlene gir mindre binyresuppresjon.

Intraartikulære injeksjoner anses å tilsvare åpen leddkirurgi og skal derfor gis ved strengt aseptiske betingelser. En intraartikulær enkeltinjeksjon er vanligvis tilstrekkelig til å lindre symptomer. Ved behov for en ekstra dose skal den gis minst 3-4 uker etter startdosen. Antall injeksjoner per ledd skal begrenses til maksimalt 3 eller 4. Medisinsk overvåkning av leddet anbefales, spesielt ved gjentatte injeksjoner.

Injeksjon i infiltrater

Dexavit skal injiseres i området med de sterkeste smertene eller i senegjennomføringspunkter. Injeksjoner med korte mellomrom skal unngås og strenge aseptiske forholdsregler anbefales. Det skal utvises spesiell forsiktighet slik at oppløsningen ikke injiseres direkte i sener.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se også pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig leversykdom kan dosejustering være nødvendig (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Systemisk infeksjoner med mindre det gis spesifikk infeksjonsbehandling.

Administrasjon av levede vaksiner er kontraindisert hos pasienter som behandles med immunsuppressive doser av deksametason.

Intraartikulære injeksjoner er kontraindisert i følgende tilfeller:

- Infeksjoner i eller svært nær leddet som skal behandles
- Bakteriell artritt
- Ustabilitet i leddet som skal behandles
- Blødningstendens (spontan eller på grunn av antikoagulanter)
- Periartrikulær kalsifisering
- Avaskulær skjelettnekrose
- Seneruptur
- Charcots ledd

Ved infeksjon på administrasjonsstedet er administrasjon av Dexavit uten tilleggsbehandling av underliggende årsak kontraindisert.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Administrasjon av glukokortikoider kan indusere binyresvikt, spesielt når høye doser administreres over lang tid.

På grunn av immunsuppresjon kan behandling med Dexavit øke risikoen for bakterie-, virus-, sopp- eller parasittinfeksjoner og andre opportunistiske infeksjoner. Symptomer på infeksjoner som foreligger eller er under utvikling kan også maskeres, slik at diagnostisering blir vanskeligere.

I situasjoner med fysiologisk stress (f.eks. febersykdom, ulykker, operasjoner, fødsel) kan det være nødvendig å øke døgndosen av glukokortikoid midlertidig.

Ved seponering av langtidsbehandling med glukokortikoider skal det tas hensyn til følgende: forverring eller tilbakefall av underliggende sykdom, akutt binyresvikt og steroidabstinningsyndrom.

Infeksjoner og vaksinasjoner

Ved infeksjoner skal det utvises forsiktighet og behandling av underliggende årsak skal innledes. Kortikosteroider i høye doser kan interferere med aktiv immunisering. Hvis vaksinasjon med levende vaksiner er foretatt kort tid før oppstart av deksametasonbehandling, skal administrasjon av deksametason foretas under tett overvåkning.

Hos pasienter med følgende tilstander er tett pasientovervåkning nødvendig:

- Akutte og kroniske bakterieinfeksjoner: Bruk spesifikk antibiotikabehandling. Hos pasienter med en anamnese med tuberkulose (risiko for reaktivering), administrer kun Dexavit i kombinasjon med legemidler mot tuberkulose
- Lymfadenitt etter BCG-vaksinasjon
- HBsAg-positiv kronisk hepatitt
- Akutte virusinfeksjoner (f.eks. herpes zoster, herpes simplex, varicella, poliomyelitt, herpetisk keratitt, meslinger). Virusinfeksjoner kan bli spesielt alvorlige hos personer som behandles med glukokortikoider
- Spesiell forsiktighet anbefales hos pasienter med svekket immunsystem eller hos pasienter som aldri har blitt immunisert mot meslinger eller vannkopper og kan komme til å bli eksponert for personer med mesling- eller vannkoppinfeksjoner
- Systemiske mykoser og parasittsykdommer (f.eks. nematoder, amøbeinfeksjon): Samtidig behandling med antimykotika og parasittmidler anbefales. Hos pasienter med alvorlig kjent eller mistenkt strongyloidinfestasjon kan glukokortikoider forårsake aktivering og spredning
- Deksametason skal fortrinnsvis unngås til 8 uker etter administrasjon av levende vaksiner. Dersom deksametason er indisert kort tid etter vaksinasjon (2 uker), skal pasienten overvåkes nøye. Immunrespons, og dermed vaksinasjonsresultat, kan imidlertid reduseres ved bruk av høye doser av glukokortikoider

Anafylaktiske reaksjoner

Anafylaktiske og overfølsomhetsreaksjoner er rapportert etter injeksjon av deksametason. Disse reaksjonene er svært sjeldne og er vanligvis observert hos pasienter med tidligere legemiddelbivirkninger.

Gastrointestinale sykdommer

På grunn av den økte risikoen for tarmperforasjon skal deksametason kun administreres hvis strengt nødvendig og personen overvåkes nøye i tilfeller som:

- Alvorlig ulcerøs kolitt med risiko for perforasjon og peritoneal irritasjon
- Divertikulitt
- Enteroanastomose (umiddelbart etter kirurgi)

Hos pasienter som behandles med høye doser av glukokortikoider kan tegn på peritoneal irritasjon etter gastrointestinal perforasjon være minimale eller fraværende.

Ulcus: Samtidig behandling med sårtilhelende legemidler anbefales.

Fluorokinoloner og kortikosteroider

Samtidig administrasjon av fluorokinoloner og kortikosteroider øker risikoen for senelidelser, tendinitt og seneruptur.

Myasthenia gravis

Samtidig myasthenia gravis kan forverres innledningsvis ved behandling med Dexavit.

Kardiovaskulære sykdommer

Pasienter skal overvåkes nøye ved alvorlig hjertesvikt og ved hypertensjon som er vanskelig å kontrollere og som behandles med antihypertensiva.

Administrasjon av høye doser av deksametason kan medføre bradykardi hos enkelte pasienter.

Myokardruptur etter nylig hjerteinfarkt

Basert på litteraturreporter er det sammenheng mellom bruk av kortikosteroider og fri veggruptur i venstre ventrikel etter et nylig hjerteinfarkt. Behandling med kortikosteroider skal foretas med stor forsiktighet hos disse pasientene.

Hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati er rapportert etter systemisk administrasjon av kortikosteroider, herunder deksametason, til premature barn. I de fleste tilfellene som ble rapportert, ble dette reversert ved seponering. Hos premature barn som behandles med systemisk deksametason, skal hjertefunksjon og -struktur vurderes diagnostisk og monitoreres (se pkt. 4.8).

Øyesykdommer

Behandling med glukokortikoider kan forverre trangviklet glaukom, åpenvinklet glaukom, hornhinnesår eller -lesjoner. Tett øyeovervåkning og egnet behandling anbefales.

Diabetes

Ved diabetes mellitus som er vanskelig å kontrollere anbefales klinisk overvåkning og justering av diabetesbehandling.

Psykiatriske lidelser, inkludert selvmordsrisiko

Nevrologisk og psykiatrisk overvåkning av pasienten anbefales.

Pasienter skal advares om at potensielt alvorlige psykiatriske bivirkninger kan oppstå med systemiske steroider (se pkt. 4.8).

Osteoporose

Avhengig av behandlingsvarigheten og doseringen kan det forventes en negativ effekt på kalsiummetabolismen. Ved alvorlig osteoporose skal behandling med Dexavit kun overveies ved livstruende situasjoner eller i korte perioder.

Ved behov anbefales samtidig administrasjon av kalsium og vitamin D. Spesielt hos pasienter med underliggende osteoporose bør behovet for tilleggsbehandling vurderes.

Kalium

Høye doser av deksametason krever tilstrekkelig kaliumtilskudd og saltrestriksjoner i kostholdet, og derfor skal plasmanivået av kalium overvåkes.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Etter markedsføring er tumorlysesyndrom (TLS) rapportert hos pasienter med hematologisk malignitet etter bruk av deksametason alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutika. Pasienter med høy risiko for TLS, slik som pasienter med tumorer med høy proliferasjonshastighet, stor tumormengde eller høy følsomhet overfor cytotoksiske legemidler, skal overvåkes nøye og nødvendige forholdsregler skal tas.

Annet

Hos pasienter med hypotyreose eller hos pasienter med levercirrhose kan kortikosteroider ha økt farmakologisk effekt.

Immuniseringsprosedyrer kan gjennomføres hos pasienter som får kortikosteroider som substitusjonsbehandling, f.eks. ved Addisons sykdom.

Administrasjon

Ved administrasjon av Dexavit skal muligheten for systemiske bivirkninger og interaksjoner alltid vurderes.

Intraartikulær administrasjon

Intraartikulær administrasjon av glukokortikoider øker risikoen for infeksjon i leddene. Gjentatt eller langtidsbruk av glukokortikoider i vektbærende ledd kan medføre leddforverring på grunn av bruk og økt belastning straks smertene og andre symptomer avtar.

Intravenøs administrasjon

Ved intravenøs administrasjon skal Dexavit administreres langsomt (over 2-3 minutter). Hvis legemidlet administreres for raskt kan det oppstå bivirkninger, slik som smerter, prikking eller parestesi. Disse symptomene kan vare i opptil 3 minutter.

Pediatrisk populasjon

På grunn av glukokortikoiders negative effekt på vekst, skal Dexavit kun administreres til barn etter en vurdering av fordeler og risiko.

Premature nyfødte

Tilgjengelige holdepunkter indikerer langsiktige bivirkninger på nevrologisk utvikling etter tidlig behandling (< 96 timer) av premature spedbarn med kronisk lungesykdom ved startdoser på 0,25 mg/kg to ganger daglig.

Eldre pasienter

På grunn av den høye risikoen for osteoporose hos pasienter over 65 år, skal Dexavit kun administreres til eldre pasienter etter en vurdering av fordeler og risiko.

Hjelpestoffer

Dexavit 1 ml ampulle inneholder 0,13 mmol (2,99 mg) natrium per ampulle. Dette er mindre enn 1 mmol (23 mg), så dette legemidlet er så godt som "natriumfritt".

Dexavit 5 ml ampulle inneholder 0,65 mmol (14,95 mg) natrium. Dette er mindre enn 1 mmol (23 mg) per ml, så dette legemidlet er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert kobicistatholdige legemidler, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen skal unngås med mindre fordelene er større enn den økte risikoen for systemiske kortikosteroidbivirkninger. I så fall skal pasienten overvåkes for systemiske kortikosteroidbivirkninger.

CYP 3A4-induserende legemidler, slik som rifampicin, fenytoin, karbamazepin, efedrin, aminoglutetimid, barbiturater og primidon

Disse legemidlene kan øke metabolsk clearance av kortikosteroider, noe som resulterer i reduserte blodnivåer og redusert farmakologisk aktivitet. Dette kan nødvendiggjøre en økning av deksametasondosen. Disse interaksjonene kan interferere med deksametasonsuppresjonstester, som skal tolkes med forsiktighet ved administrasjon av disse legemidlene.

CYP3A4-hemmende legemidler, slik som ketokonazol og itraconazol

Disse legemidlene kan redusere metabolismen av kortikosteroider og dermed øke plasmakonsentrasjonen av deksametason.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID), acetylsalisylsyre og andre salisylater

Risikoen for gastrointestinale bivirkninger, slik som gastrointestinalt ulcus eller blødning, kan øke ved samtidig bruk av deksametason.

Deksametason øker salisylatclearance, så salisylatdosen bør reduseres ved steroidseponering.

Falske negative resultater er rapportert ved deksametasonsuppresjonstest hos pasienter som behandles med indometacin, så disse resultatene skal tolkes med forsiktighet.

Kumarinantikoagulanter

Effekten av kumarinantikoagulanter kan endres ved samtidig kortikosteroidbehandling, og det er mulig at antikoagulantdosen må justeres. For å unngå spontane blødninger skal protrombintiden sjekkes hyppig hos pasienter som behandles med antikoagulanter og kortikosteroider samtidig.

Kaliumtømmende diuretika

Når kortikoider administreres samtidig med kaliumtømmende diuretika skal pasienten observeres nøye for å unngå utvikling av hypokalemi.

Diabeteslegemidler

Kortikosteroider kan øke blodglukosekonsentrasjonen. Det kan være nødvendig å justere dosen av orale glykemiske legemidler, insulin eller glukokortikoider når disse legemidlene gis i kombinasjon.

Hjerteglykosider

Pasienter som får deksametason og hjerteglykosider skal overvåkes nøye da disse pasientene kan ha økt risiko for arytmi på grunn av hypokalemi.

Østrogener

Østrogener kan øke effekten av deksametason på grunn av redusert levermetabolisme av deksametason.

Isoniazid

Plasmakonsentrasjonen av isoniazid kan reduseres når det administreres samtidig med deksametason.

Laboratorieverdier

Dette legemidlet kan endre verdier i:

- Blod: Økt kolesterol og glukose og redusert kalsium, kalium og thyroideahormoner.
- Urin: Økt glukose.
- Hud: Tuberkulin- og allergi prikktest.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Deksametason passere placentabarrieren. Under graviditet, spesielt i første trimester, skal behandling først startes etter vurdering av risiko og fordeler ved behandling. Det er også nødvendig å ta hensyn til at eliminasjonshalveringstiden til deksametason kan være forlenget.

I dyrestudier er det observert at deksametason induserer ganespalte. Det er begrensede data på den økte risikoen for ganespalte hos fostre hos mennesker ved administrasjon av glukokortikoider til mødre i første trimester av graviditeten.

Endringer i fostervekst kan ikke utelukkes ved langtidsbehandling med glukokortikoider under graviditet. Hvis glukokortikoidbehandling gis på slutten av graviditeten er det risiko for atrofi i binyrebarken hos fosteret, som kan kreve substitusjonsbehandling som nedtrappes hos det nyfødte barnet.

Amming

Glukokortikoider utskilles i morsmelk. Det er ennå ikke kjent om deksametason er skadelig for barn som ammes. Likevel anbefales det at Dexavit kun forskrives ved amming hvis strengt nødvendig. Hvis behandling krever høye doser av deksametason bør barnet avvennes.

Studier har vist økt risiko for neonatal hypoglykemi etter kortvarig behandling med kortikosteroider, herunder deksametason, av gravide kvinner med risiko for sen prematur fødsel.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dexavit har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Insidensen av forutsigbare bivirkninger, inkludert hypotalamus-hypofyse-binyresuppresjon, korrelerer med den relative potensen til legemidlet, dosering, administrasjonstidspunkt og behandlingsvarighet.

Bivirkninger er listet opp etter MedDRAs organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	MedDRA foretrukket betegnelse
Sykdommer i blod og lymfatiske organer <i>Mindre vanlige</i>	Lymfopeni, eosinopeni
Forstyrrelser i immunsystemet <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	Nedsatt infeksjonsforsvar, orofaryngeal candidiasis Generalisert allergisk reaksjon
Endokrine sykdommer <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	Hyperglykemi, binyresuppresjon, Cushings syndrom Amenoré
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	Polyfagi Hypokalemi
Psykiatriske lidelser <i>Mindre vanlige</i>	Psykotiske tilstander
Nevrologiske sykdommer <i>Mindre vanlige</i>	Intrakraniell hypertensjon, nevrologiske forstyrrelser
Øyesykdommer <i>Vanlige</i> <i>Ikke kjent</i>	Katarakt Korioretinopati
Hjertesykdommer <i>Mindre vanlige</i> <i>Ikke kjent</i>	Hjertesvikt Hypertrofisk kardiomyopati hos premature barn (se pkt. 4.4)
Karsykdommer <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	Hetetokter (ved høye doser) Tromboemboli, ødem, hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	Ulcus (ved høye doser) Akutt pankreatitt
Hud- og underhudssykdommer <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	Forsinket sårtilheling, lokal allergisk reaksjon. Ved høye doser: hirsutisme, kutan hyperpigmentering, skleroderma Svetting
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett <i>Vanlige</i> <i>Mindre vanlige</i>	Ved langtidsbehandling: osteoporose, benskjørhet, muskelatrofi Myopati
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet <i>Mindre vanlige</i>	Ved rask intravenøs administrasjon av høye

Organklasser	MedDRA foretrukket betegnelse
<i>Ikke kjent</i>	doser: allergiske reaksjoner og infeksjon på injeksjonsstedet, generalisert anafylaksi, oppblussing i ansikt eller kinn, uregelmessige hjerteslag eller hjertebank, konvulsiv krise Hikke

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger som hovedsakelig forekommer ved langtidsbruk og krever medisinsk behandling: Akne eller andre hudproblemer, avaskulær nekrose, Cushing-liknende symptomer, ødem, endokrinologisk ubalanse, gastrointestinal irritasjon, hypokalemisyndrom, osteoporose eller benfrakturer, pankreatitt, ulcus eller intestinal perforasjon, arrdannelse på injeksjonsstedet, steroidmyopati, striae, seneruptur.

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet: Uvanlige blåmerker og hematom, sår som ikke tilheles.

Behandling skal seponeres umiddelbart dersom pasienten får en episode med binyrehyperaktivitet, for eksempel: akne, hirsutisme, kutan hyperpigmentering, hetetokter og skleroderma.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Anafylaksi: Behandles med adrenalin og åndedrettstøtte med positiv mottrykk. Andre symptomatiske tiltak for å unngå stress hos pasienten.

Ved kronisk overdosering kan de beskrevne bivirkningene forsterkes (se pkt. 4.8), spesielt de som er relatert til det endokrine systemet, stoffskifte og elektrolyttbalanse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glukokortikoider, ATC-kode: H 02 AB 02

Deksametason er et fluorinert, langtidsvirkende, høypotent, antiinflammatorisk og immunsuppressivt glukokortikoid med lav mineralkortikoidaktivitet. Glukokortikoider kan ha uttalte og varierte metabolske effekter. De modifierer også immunrespons på ulike stimuli.

Deksametason hemmer syntese av prostaglandiner og leukotriener, substanser som medierer vaskulære og cellulære prosesser ved inflammasjon og immunologisk respons. Deksametason reduserer derfor bl.a. vasodilasjonseksudasjon som er karakteristisk ved inflammatoriske prosesser, leukocyttaktivitet, nøytrofilaggregering og -degranulering, frisetting av hydrolytiske enzymer fra lysosomer. Dette skyldes hemming av syntese av fosfolipase A₂, enzymet som er ansvarlig for frisetting av flerumettede fettsyrer som er forstadier til prostaglandiner og leukotriener.

Deksametason er 30 ganger mer potent enn kortison, 25 ganger mer potent enn hydrokortison, 6 ganger mer potent enn prednison og prednisolon og 5 ganger mer potent enn metylprednisolon og triamcinolon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en intravenøs injeksjon av deksametasonfosfat finner esterhydrolyse sted svært raskt. Hos mennesker når serumnivået av den frie alkoholen av deksametason maksimal verdi innen 10 minutter etter injeksjon av esteren. Totalt 90 % av deksametasonfosfat omdannes til fri alkohol.

Ved normal blodsirkulasjon absorberes en intramuskulær injeksjon av deksametasonfosfat raskt og nesten fullstendig, med maksimalt serumnivå av deksametason 60 minutter etter intramuskulær administrasjon.

Distribusjon

Deksametason bindes hovedsakelig og doseavhengig til plasmaalbumin. Ved svært høye doser sirkulerer mesteparten fritt i plasma, dvs. uten å være bundet til proteiner.

Maksimalt nivå av deksametason i cerebrospinalvæske (CSF) oppnås 4 timer etter intravenøs administrasjon av radiomerket deksametason og når ca. 1/6 av plasmakonsentrasjonen målt på dette tidspunktet. CSF-konsentrasjonen av deksametason faller langsomt og kan fortsatt påvises med nivåer opptil 2/3 av maksimal konsentrasjon 24 timer etter injeksjon.

Biotransformasjon

Deksametason metaboliseres til en viss grad i lever. CYP3A4 er involvert i den oksidative metabolismen av deksametason *in vitro*.

Eliminasjon

Deksametason utskilles hovedsakelig via nyrene i form av fri alkohol av deksametason. Etter konjugering med glukuronsyre eller svovelsyre i lever, utskilles metabolittene hovedsakelig via nyrene som glukuronater eller sulfater. Deksametasons eliminasjonshalveringstid i serum hos voksne er ca. 4 timer. Siden eliminasjonshalveringstiden er lengre enn 36 timer, kan langvarig daglig administrasjon av deksametason medføre akkumulering og overdosering.

Farmakokinetikk hos spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke utskillelsen av deksametason signifikant.

Nedsatt leverfunksjon

Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, f.eks. hepatitt eller levercirrhose, øker eliminasjonshalveringstiden til glukokortikoider. Ved hypoalbuminemi øker andelen av (aktivt) kortikosteroid som ikke er bundet til proteiner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I dyrestudier ble ganespalte observert hos rotter, mus, hamstere, kaniner, hunder og primater, men ikke hos hester og sauer. I noen tilfeller var dette avviket kombinert med defekter i sentralnervesystemet og hjertet. Hos primater ble det sett hjernepåvirkning etter eksponering. Videre kan intrauterin vekst forsinkes. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent. Hos gravide kvinner skal forholdet mellom fordeler og risiko vurderes, siden den terapeutiske fordelene ved dette legemidlet av og til kan være større enn den mulige teratogene risikoen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dinatriumedetat

Natriumsitrat (E 331)

Natriumhydroksid (E 524) (til pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ulike typer av uforlikeligheter er beskrevet for deksametason og følgende legemidler. Dexavit skal derfor ikke blandes med oppløsninger som inneholder disse legemidlene:

Amikacin
Klorpromazin
Daunorubicin
Difenhydramin
Doksapram
Doksorubicin
Galliumnitrat
Glykopyrroniumbromid
Hydromorfon
Idarubicin
Lorazepam
Metaraminol
Ondansetron
Proklorperazin
Vankomycin

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Kjemisk og fysikalsk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 25 °C for fortynnet legemiddel i følgende oppløsninger:.

- glukose 5 %
- natriumklorid 0,9 %
- ringers laktat

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre metode for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller av type I-glass

Pakningsstørrelser:

1 ml ampulle:

3 x 1 ml ampuller og 100 x 1 ml ampuller

5 ml ampulle:

5 x 5 ml ampuller

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dexavit er til engangsbruk og ikke anvendt oppløsning skal destrueres umiddelbart etter åpning av ampullen.

Kun klare oppløsninger skal brukes. Skal ikke brukes dersom oppløsningen er uklar eller inneholder partikler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

XGX Pharma ApS
Frederiksgade 11, st. th.
1265 København K
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12369

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10.12.2018
Dato for siste fornyelse: 07.07.2022

10. OPPDATERINGSDATO

06.08.2024