

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dexacur 4 mg/ml injeksjons/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder deksametasonnatriumfosfat tilsvarende 4 mg deksametasonfosfat (dexamethasoniphosphas).

4 mg deksametasonfosfat tilsvarer 3,33 mg deksametason.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Cerebralt ødem sekundært til hjernesvulster, nevrokirurgi, hjerneabscess, bakteriell meningitt
- Alvorlige, akutte astmaanfall
- 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
- Korttids tilleggsbehandling ved akutte episoder eller forverring av revmatiske sykdommer
- Alvorlige infeksjonssykdommer med toksiske tilstander (f.eks. tuberkulose, tyfus, brucellose), kun som tilleggsbehandling til infeksjonsbehandling
- Profylakse og behandling av postoperativ eller cytostatikainduisert oppkast, som antiemetikum
- Behandling av sykdom forårsaket av koronavirus 2019 (covid-19) hos voksne og ungdom (fra 12 år og eldre som veier minst 40 kg) som krever oksygenbehandling.

Lokal administrasjon

- Intra- og periartikulær bruk ved inflammatoriske sykdommer, slik som revmatoid artritt, osteoartritt, periartritt og epikondylitt
- Ikke-bakteriell tendovaginitt og bursitt, periartropatier, endopatier i senegjennomføringspunkter

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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. Etter at en ønsket innledende respons er oppnådd, skal riktig vedlikeholdsdose fastslås ved gradvis reduksjon av startdosen til laveste dose som opprettholder ønsket respons.

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn som kan kreve dosejustering. Dosen skal reduseres gradvis. Brå seponering av legemidlet etter mer enn 10 dagers behandling kan utløse akutt binyresvikt, og derfor skal behandlingen seponeres gradvis (se pkt. 4.4).

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

Dexacur kan administreres direkte eller tilsettes i en av følgende oppløsninger og administreres som en infusjon, se pkt. 6.6:

- glukose (50 mg/ml (5 %) oppløsning
- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning
- Ringers acetatoppløsning

Dosering

Intravenøs og intramuskulær administrasjon

- Subakutte former av cerebralt ødem: Startdose på 8 mg deksametasonfosfat gis intravenøst etterfulgt av 4 mg intravenøst minst hver 6. time.
- Hjerneabscess: Startdose 4-8 mg deksametasonfosfat 4-6 ganger daglig. Dosen reduseres gradvis ved langtidsbehandling.
- Bakteriell meningitt: Før administrering av første antibiotikadose gis deksametasonfosfat med 0,15 mg/kg kroppsvekt. Videre gis denne dosen 4 ganger daglig de første behandlingsdagene.
- Akutte hudlidelser og kollagenose: Avhengig av tilstandens karakter og alvorlighetsgrad, gis 0,8-9 mg (0,2-2,25 ml) deksametasonfosfat daglig. Deretter gis oral kortikosteroidbehandling med gradvis dosereduksjon.
- Alvorlige, akutte astmaanfall: Voksne: så tidlig som mulig gis 8-20 mg intravenøst, ved behov gis gjentatte injeksjoner med 8 mg hver 4. time.
Barn: 0,15-0,3 mg/kg kroppsvekt intravenøst eller 1,2 mg/kg oralt som startbolus, deretter 0,3 mg/kg hver 4-6. time.
Aminofyllin og sekretolytika kan også gis.
- Alvorlige infeksjonssykdommer: 4-20 mg deksametasonfosfat daglig intravenøst eller oral deksametason i noen dager, men kun etter administrering av egnet behandling rettet mot den aktuelle infeksjonen.
- Profylakse og behandling av postoperativ oppkast: En enkeltdose på 8-20 mg deksametasonfosfat gis intravenøst før kirurgi. Hos barn fra 2 års alder gis 0,15-0,5 mg/kg kroppsvekt (maksimalt 16 mg).
- Profylakse og behandling av kjemoterapiindusert oppkast: 10-20 mg deksametasonfosfat intravenøst eller deksametason oralt før oppstart av kjemoterapi, ved behov gis deretter 4-8 mg deksametason intravenøst 2-3 ganger daglig. Behandling kan gis 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 varierer fra 0,8 til 9 mg daglig (0,2-2,25 ml) avhengig av sykdommen som behandles. Ved mindre alvorlig sykdom kan doser på 0,5 mg være tilstrekkelig, mens det ved mer alvorlig sykdom kan være behov for doser over 9 mg. Startdosen skal opprettholdes eller justeres til tilfredsstillende respons oppnås. Hvis tilfredsstillende klinisk respons ikke oppnås innen rimelig tid, skal deksametason seponeres og pasienten settes over på annen behandling.
- Til behandling av covid-19: Voksne pasienter 6 mg intravenøst én gang daglig i opptil 10 dager.
Pediatrisk populasjon: Til pediatriske pasienter (ungdom fra 12 år og eldre) anbefales en dose på 6 mg intravenøst én gang daglig i opptil 10 dager.
Behandlingsvarighet bestemmes ut fra klinisk respons og pasientens individuelle behov.
Eldre, nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig.

Intraartikulær administrasjon og infiltrasjonsbehandling

Ved intraartikulær injeksjon eller injeksjon i lokale infiltrater er dosen vanligvis 0,4-6 mg (0,1-1,5 ml) deksametason.

En intraartikulær enkeltinjeksjon gir vanligvis tilstrekkelig symptomlindring. Ved behov for en ekstra dose skal den gis tidligst 3-4 uker etter første dose. Antall injeksjoner skal begrenses til maksimalt tre eller fire per ledd. Medisinsk overvåkning av leddet anbefales, spesielt hvis pasienten får gjentatte injeksjoner.

Spesielle populasjoner

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).

Administrasjonsmåte

Dexacur administreres ved injeksjon eller langsom intravenøs infusjon. Avhengig av indikasjon kan det også administreres ved intramuskulær eller intraartikulær injeksjon eller som infiltrasjonsbehandling.

Intraartikulære injeksjoner skal administreres ved strengt aseptiske betingelser.

Infiltrasjonsbehandling

Dexacur skal injiseres i området med de sterkeste smertene eller i senegjennomføringspunkter. Hyppige injeksjoner skal unngås, og streng aseptisk teknikk anbefales. Det skal utvises spesiell forsiktighet for å unngå injeksjon direkte i sener.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Systemiske infeksjoner med mindre det gis spesifikk infeksjonsbehandling.

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

Intraartikulære deksametasoninjeksjoner er kontraindisert i følgende tilfeller:

- Infeksjoner i eller svært nær leddet som skal behandles, inkludert bakteriell artritt
- Ustabilitet i leddet som skal behandles
- Blødningstendens (spontan eller på grunn av antikoagulanter)
- Avaskulær nekrose
- Charcots ledd
- Periartikulær kalsifisering
- Seneruptur

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Administrasjon av glukokortikoider kan indusere binyresvikt, spesielt ved bruk av høye doser over lang tid. Brå seponering av legemidlet etter mer enn 10 dagers bruk kan utløse forverring eller tilbakefall av underliggende sykdom samt forekomst av akutt binyresvikt/kortisonabstinenssyndrom, og derfor skal dosen reduseres langsomt ved en planlagt seponering.

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

På grunn av immunsuppresjon kan behandling med Dexacur øke risikoen for bakterie-, virus-, sopp-, parasitt- og opportunistiske infeksjoner. Symptomer på infeksjoner som foreligger eller er under utvikling kan også maskeres, slik at diagnostisering blir vanskeligere. Latente infeksjoner som tuberkulose og hepatitt B, kan reaktiveres.

Infeksjoner og vaksiner

Vaksinering med døde vaksiner er vanligvis mulig. Det skal imidlertid bemerkes at immunrespons og dermed vaksinerings effekt, kan være redusert ved høyere doser av kortikosteroider.

Enkelte virussykdommer (vannkopper, meslinger) kan bli spesielt alvorlige hos pasienter som behandles med glukokortikoider. Særlig foreligger det risiko hos pasienter med svekket immunsystem (immunsupprimerte) uten tidligere infeksjon med vannkopper eller meslinger. Hvis disse pasientene er

i kontakt med personer med meslinger eller vannkopper under behandling med Dexacur, skal forebyggende tiltak iverksettes ved behov.

Hos pasienter med følgende tilstander er tett overvåkning nødvendig:

- akutte virusinfeksjoner (hepatitt B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, herpetisk keratitt)
- HBsAg-positiv, kronisk, aktiv hepatitt
- fra ca. 8 uker før til opptil 2 uker etter vaksiner med levende vaksiner
- systemiske mykoser og parasittose (f.eks. nematoder)
- mistenkt eller bekreftet strongyloidinfestasjon (dvergtrådorminfeksjon), da glukokortikoider kan forårsake aktivering og omfattende parasittspredning
- polyomyelitt
- lymfadenitt etter BCG-vaksiner
- akutte og kroniske bakterieinfeksjoner
- ved anamnese med tuberkulose, kun bruk i kombinasjon med tuberkulosebehandling

Anafylaktiske reaksjoner

Alvorlige anafylaktiske reaksjoner kan forekomme.

Gastrointestinale sykdommer

På grunn av den økte risikoen for tarmperforasjon skal deksametason kun gis hvis strengt nødvendig og under tett overvåkning, ved tilstander som:

- alvorlig ulcerøs kolitt med risiko for perforasjon og peritoneal irritasjon
- divertikulitt
- enteroanastomose (umiddelbart etter kirurgi)

Hos pasienter som får høye doser av glukokortikoider kan tegn på peritoneal irritasjon etter gastrointestinal perforasjon være fraværende.

Ulcus

Samtidig behandling med legemidler mot ulcus anbefales.

Fluorokinoloner og kortikosteroider

Samtidig bruk av fluorokinoloner og glukokortikoider øker risikoen for senelidelser, tendinitt og seneruptur.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis kan forverres innledningsvis ved behandling med Dexacur.

Kardiovaskulær sykdom

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

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

Myokardruptur etter nylig hjerteinfarkt

Basert på litteraturreporter er det en klar 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.

Øyesykdommer

Trangvinklet eller åpenvinklet glaukom: øyeovervåkning og egnet behandling anbefales.

Hornhinnesår eller -skader: øyeovervåkning og egnet behandling anbefales.

Diabetes

Glukokortikoider kan indusere hyperglykemi. Blodglukose skal derfor overvåkes regelmessig hos diabetespasienter. Det kan være behov for økt insulindose ved behandling med kortikosteroider.

Hypotyreose

Kortikosteroider kan ha økt farmakologisk effekt hos pasienter med hypotyreose, og dosereduksjon kan være nødvendig.

Psykiatriske lidelser, inkludert selvmordsrisiko

Nevrologisk og psykiatrisk overvåkning av pasienten anbefales.

Osteoporose

Behandling skal kun gis hvis strengt nødvendig, og ved behov med spesifikk tilleggsbehandling.

Kalium

Behandling med høye doser av deksametason krever kaliumtilskudd og saltrestriksjoner i kostholdet. Plasmakonsentrasjonen av kalium skal derfor overvåkes.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom er rapportert etter markedsføring hos pasienter med hematologisk malignitet etter bruk av deksametason alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutika. Pasienter med høy risiko for tumorlysesyndrom, f.eks. pasienter med høy celledelingshastighet, stor tumormengde eller høy følsomhet overfor cytotoksiske legemidler, skal overvåkes nøye og nødvendige forholdsregler skal tas.

Covid-19

Systemiske kortikosteroider skal ikke seponeres hos pasienter som allerede bruker systemiske (perorale) kortikosteroider av andre årsaker (f.eks. pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom, kols), men som ikke krever oksygenbehandling.

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 (pkt. 4.8).

Feokromocytomkrise

Feokromocytomkrise, som kan være fatal, er rapportert etter administrasjon av systemiske kortikosteroider. Kortikosteroider skal bare administreres til pasienter med mistenkt eller identifisert feokromocytom etter en grundig nytte-/risikovurdering.

Administrasjon

Ved lokal administrasjon 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 leddsvekkelse på grunn av bruk og overbelastning straks smertene og andre symptomer avtar.

Pediatrisk populasjon

Vekst og utvikling skal overvåkes nøye hos barn da kortikosteroider kan medføre tidlig epifyselukking.

Premature nyfødte

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

Eldre pasienter

Da eldre pasienter har økt risiko for osteoporose, skal nytte/risikoforholdet ved behandling med Dexacur vurderes nøye.

Annet

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ampulle, og 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, rifabutin og primidon

Disse legemidlene kan øke metabolsk clearance av kortikosteroider, noe som resulterer i redusert legemiddelkonsentrasjon i blodet og redusert farmakologisk aktivitet. Det kan derfor være nødvendig å øke deksametasondosen. Disse interaksjonene kan påvirke deksametasonsuppresjonstester, som derfor skal tolkes med forsiktighet.

CYP3A4-hemmere, slik som ketokonazol og itraconazol

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

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

Risikoen for gastrointestinale bivirkninger, slik som gastrointestinal ulcus eller blødning, kan øke ved samtidig bruk av deksametason. Deksametason øker salisylatclearance, og salisylatdosen bør derfor reduseres ved seponering av steroidbehandling.

Falske negative resultater er rapportert ved deksametasonsuppresjonstester hos pasienter som behandles med indometacin. Disse resultatene skal derfor tolkes med forsiktighet.

Kumarinantikoagulanter

Samtidig kortikosteroidbehandling kan påvirke effekten av orale antikoagulanter, 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 gis samtidig med kaliumtømmende diuretika, skal pasienten overvåkes nøye for å unngå utvikling av hypokalemi.

Antidiabetika

Kortikosteroider kan øke blodglukosenivået. Det kan være nødvendig å justere dosen av orale antidiabetika, insulin eller glukokortikoider når disse legemidlene gis samtidig.

Hjerteglykosider

Pasienter som behandles med deksametason og hjerteglykosider skal overvåkes nøye da disse pasientene kan ha økt risiko for arytmi som følge av hypokalemi.

Østrogener

Østrogener kan hemme metabolismen av deksametason og dermed øke effekten.

Isoniazid

Plasmakonsentrasjonen av isoniazid kan reduseres ved samtidig bruk av deksametason.

Laboratorieverdier

Dette legemidlet kan påvirke følgende laboratorieverdier:

- blod: økt nivå av kolesterol og glukose og redusert nivå av kalsium, kalium og thyroideahormoner.
- urin: økt glukosenivå.
- hudtester: tuberkulintest og prikktest for allergier.

Saluretika/laksativer

Kaliumutskillelsen kan øke.

Ikke-depolariserende muskelrelakserende midler

Muskelrelaksering kan forlenges.

Atropin, andre antikolinergika

Ytterligere økning av intraokulært trykk kan forekomme ved samtidig bruk.

Klorokin, hydroksyklorokin, meflokin

Det er økt risiko for forekomst av myopati, inkludert kardiomyopati.

Protirelin

Økningen i TSH ved bruk av protirelin kan reduseres.

Immunsuppressiva

Økt infeksjonsrisiko og mulig forverring eller manifestering av latente infeksjoner kan forekomme.

Fluorokinoloner

Fluorokinoloner kan øke risikoen for seneproblemer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Deksametason passerer placentabarrieren. Under graviditet, spesielt i første trimester, skal deksametason ikke gis før nytte/risikoforholdet er vurdert. I dyrestudier er deksametason vist å medføre ganespalte. Det er begrensede data på risikoen for ganespalte hos barn av mødre som har fått glukokortikoider i første trimester av graviditeten.

Fosterforandringer kan ikke utelukkes ved langtidsbehandling med glukokortikoider under graviditet. Hvis moren behandles med glukokortikoider på slutten av graviditeten er det risiko for binyrebarksuppresjon hos det nyfødte barnet, og substitusjonsbehandling kan være nødvendig hos det nyfødte barnet. Substitusjonsbehandlingen skal reduseres gradvis. Studier har vist økt risiko for neonatal hypoglykemi etter kortvarig behandling med kortikosteroider, herunder deksametason, av gravide kvinner med risiko for sen prematur fødsel.

Amming

Deksametason skilles ut i morsmelk hos mennesker. Effektene av deksametason på nyfødte barn er ikke kjent. Det anbefales imidlertid at Dexacur kun foreskrives ved amming hvis strengt nødvendig. Amming bør opphøre ved forskrivning av høye doser av deksametason.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

For dette legemidlet finnes det ingen moderne klinisk dokumentasjon som kan fungere som grunnlag for vurdering av frekvensen av bivirkningene. Med unntak av substitusjonsbehandling, innebærer behandling med kortikosteroider alltid en overdosering sammenlignet med fysiologisk tilstand. Uønskede effekter av farmakologiske doser av kortikosteroider er en naturlig konsekvens av den

uttalte kortikoideffekten. Ugunstige effekter avhenger av dose, doseringsintervall, behandlingsvarighet og individuell følsomhet.

	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Økt infeksjonsrisiko			
Endokrine sykdommer	Binyresuppresjon, Cushing-liknende symptomer, veksthemming hos barn, diabetes mellitus, økt blodglukose			Menstruasjonsforstyrrelser
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Negativ nitrogenbalanse	Hypokalemi, natriumretensjon		Væskeretensjon, hypokalemisk alkalose, redusert karbohydrat-toleranse
Psykiatriske lidelser	Psykiatriske lidelser varierende fra eufori, insomni, humørendringer og depresjon til psykose			
Nevrologiske sykdommer			Økt intrakranielt trykk	Krampeanfall, vertigo, hodepine
Øyesykdommer		Økt intraokulært trykk, glaukom, posterior katarakt, eksoftalmi		Koriorretinopati, tåkesyn (se også pkt. 4.4)
Hjerte-sykdommer	Bradykardi	Kardial dekompensasjon, hypertensjon		Myokardruptur etter nylig hjerteinfarkt, hypertrofisk kardiomyopati hos premature barn (se pkt. 4.4).
Karsykdommer		Trombose		Tromboemboli
Gastrointestinale sykdommer		Gastrointestinale lidelser som kvalme, ulcus		Blødende tarmperforasjon, ulcerøs øsofagitt, pankreatitt, abdominal distensjon

	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Hud- og underhuds-sykdommer	Akne, hirsutisme	Hudatrofi, nedsatt sårtilheling, redusert respons hudtester, hudreaksjoner som allergisk dermatitt, urtikaria, angionevrotisk ødem		Petekkier, erytem, ekkymose, hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelatrofi, osteoporose		Aseptisk bennekrose, seneruptur	Proksimal myopati, frakturer i ribben og lange knokler
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Overfølsomhets-reaksjoner, ødem, økt appetitt, vektøkning		Sykdomsfølelse

Insidensen av forutsigbare bivirkninger, inkludert hypotalamus-hypofyse-binyresuppresjon (som forårsaker hemming av ACTH og kortisol), korrelerer med behandlingsvarighet, dosering og administrasjonstidspunkt.

Diabetes mellitus kan forverres og latent diabetes kan manifesteres.

Infeksjonsforsvaret kan hemmes, og dermed øker infeksjonsrisikoen. Infeksjoner kan aktiveres, f.eks. tuberkulose.

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

Toksisitet og symptomer: Akutt toksisitet, selv ved svært høye doser, gir vanligvis ikke kliniske problemer. En akutt overdosering kan muligens forverre underliggende sykdomstilstander som ulcus, elektrolyttforstyrrelser, infeksjoner og ødem. De fleste reaksjoner er nevropsykiatriske, men krampeanfall og anafylaksi er observert. Gjentatte høye doser av metylprednisolon har gitt levernekrose og amylaseøkning. Bradyarytmier, ventrikulære arytmier og hjertestans ble observert ved intravenøs administrasjon av høye doser av metylprednisolon og deksametason.

Behandling: Symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glukokortikoider, ATC-kode: H02AB02

Dexacur inneholder deksametason, et syntetisk kortikosteroid med hovedsakelig glukokortikoid effekt. Substansen har antiallergen, antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt.

Følgende ekvivalenser gjelder ved bytte til deksametason fra andre glukokortikoider: Milligram for milligram er deksametason omtrent ekvivalent med betametason, 4 til 6 ganger mer potent enn metylprednisolon og triamcinolon, 6 til 8 ganger mer potent enn prednison og prednisolon, 25 til 30 ganger mer potent enn hydrokortison og ca. 35 ganger mer potent enn kortison.

Effekten på elektrolyttbalansen er ubetydelig med så godt som ingen natrium- eller væskeretensjon. Den hypofysehemmende effekten er høy.

RECOVERY-studien (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ er en utprøverinitiert, individuelt randomisert, kontrollert, åpen adaptiv plattform-studie som undersøker effektene av potensielle behandlinger hos sykehusinnlagte pasienter med covid-19.

Studien ble utført ved 176 sykehus i Storbritannia.

6425 pasienter ble randomisert til å motta enten deksametason (2104 pasienter) eller kun standardbehandling (4321 pasienter). 89 % av pasientene hadde fått påvist SARS-CoV-2-infeksjon ved laboratorietester.

Ved randomisering fikk 16 % av pasientene invasiv mekanisk ventilasjon eller ekstrakorporal membranoksygenering, 60 % fikk kun oksygen (med eller uten invasiv ventilasjon) og 24 % fikk ingen av delene.

Gjennomsnittsalderen på pasientene var 66,1±15,7 år. 36 % av pasientene var kvinner. 24 % av pasientene hadde diabetes i anamnesen, 27 % hjertesykdom og 21 % kronisk lungesykdom.

Primære endepunkter

Mortaliteten ved dag 28 var signifikant lavere i deksametasongruppen enn i gruppen som fikk standardbehandling, der dødelig utfall ble rapportert hos henholdsvis 482 av 2104 pasientene (22,9 %) og hos 1110 av 4321 pasientene (25,7 %) (frekvensratio (rate ratio), 0,83; 95 % konfidensintervall [KI], 0,75 til 0,93; P<0,001).

I deksametasongruppen var insidensen av dødelig utfall lavere enn i gruppen som fikk standardbehandling blant pasientene som mottok invasiv mekanisk ventilasjon (29,3 % vs. 41,4 %; frekvensratio, 0,64; 95 % KI, 0,51 til 0,81) og hos de som fikk oksygen i tillegg uten invasiv mekanisk ventilasjon (23,3 % vs. 26,2 %; frekvensratio, 0,82; 95 % KI, 0,72 til 0,94).

Det var ingen tydelig effekt av deksametason hos pasienter som ikke fikk noen pustestøtte ved randomisering (17,8 % vs. 14,0 %; frekvensratio, 1,19; 95 % KI, 0,91 til 1,55).

Sekundære endepunkter

Pasienter i deksametasongruppen hadde en kortere innleggingsperiode enn de som var i gruppen som fikk standardbehandling (median, 12 dager vs. 13 dager) og hadde en større sannsynlighet for å bli utskrevet i live innen 28 dager (frekvensratio, 1,10; 95 % KI, 1,03 til 1,17).

I likhet med de primære endepunktene ble det sett størst effekt med hensyn på utskrivning innen 28 dager blant pasienter som mottok invasiv mekanisk ventilasjon ved randomisering (frekvensratio 1,48; 95 % KI 1,16, 1,90), etterfulgt av pasientene som kun fikk oksygen (frekvensratio, 1,15 ;95 % KI 1,06-1,24) og ingen nytteeffekt ble sett hos pasienter som ikke fikk oksygen (frekvensratio, 0,96; 95 % KI 0,85-1,08).

¹ www.recoverytrial.net

Utfall	Deksametason (N = 2104)	Standardbehandling (N = 4321)	Frekvensratio eller relativ risiko (95 % KI)*
<i>antall/totalt antall pasienter (%)</i>			
Primærutfall			
Mortalitet ved dag 28	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundærutfall			
Utskrivning fra sykehuset innen 28 dager	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invasiv mekanisk ventilasjon eller dødelig utfall†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invasiv mekanisk ventilasjon	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Dødelig utfall	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

* Frekvensratio er justert for alder med hensyn på utfall av mortalitet ved dag 28 og utskrivning fra sykehuset. Relativ risiko er justert for alder med hensyn på utfall for pasienter som mottok invasiv mekanisk ventilasjon eller dødsfall inkludert underkategorier.

† Pasienter som mottok invasiv mekanisk ventilasjon ved randomisering ble ekskludert fra denne kategorien.

Sikkerhet

Det oppsto fire alvorlige bivirkninger knyttet til behandlingen under studien: to alvorlige bivirkninger med hyperglykemi, én alvorlig bivirkning med steroidindusert psykose og én alvorlig bivirkning med øvre gastrointestinal blødning. Alle hendelser ble løst.

Subgruppeanalyser

Effektene av tildeling av deksametason på mortalitet ved dag 28, med hensyn på alder og pustestøtte mottatt ved randomisering²

	Deksametason	Standardbehandling		Frekvensratio (95 % KI)
Ingen oksygen ($\chi_1^2 = 0,70$; $p = 0,40$)				
< 70	10/197 (5,1 %)	18/462 (3,9 %)		1,31 (0,60-2,83)
≥ 70 < 80	25/114 (21,9 %)	35/224 (15,6 %)		1,46 (0,88-2,45)
≥ 80	54/190 (28,4 %)	92/348 (26,4 %)		1,06 (0,76-1,49)
Subtotal	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)		1,19 (0,91-1,55)
Kun oksygen ($\chi_1^2 = 2,54$; $p = 0,11$)				
< 70	53/675 (7,9 %)	193/1473 (13,1 %)		0,58 (0,43-0,78)
≥ 70 < 80	104/306 (34,0 %)	178/531 (33,5 %)		0,98 (0,77-1,25)
≥ 80	141/298 (47,3 %)	311/600 (51,8 %)	0,85 (0,70-1,04)	
Subtotal	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)	0,82 (0,72-0,94)	
Mekanisk ventilasjon ($\chi_1^2 = 0,28$; $p = 0,60$)				
< 70	66/269 (24,5 %)	217/569 (38,1 %)	0,61 (0,46-0,81)	
≥ 70 < 80	26/49 (53,1 %)	58/104 (55,8 %)	0,85 (0,53-1,34)	
≥ 80	3/6 (50,0 %)	8/10 (80,0 %)	0,39 (0,10-1,47)	
Subtotal	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)	0,64 (0,51-0,81)	
Samtlige deltakere	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)	0,83 (0,75-0,93) p < 0,001	
			Deksametason bedre	Standardbehandling bedre

² (kilde: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

Effektene av tildeling av deksametason på mortalitet ved dag 28, med hensyn på pustestøtte mottatt ved randomisering og kronisk sykdom i anamnesen.³

	Deksametason	Standardbehandling		Frekvensratio (95 % KI)
Ingen oksygen ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,78$)				
Tidligere sykdom	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)		1,22 (0,89–1,66)
Ingen tidligere sykdom	24/188 (12,8 %)	45/436 (10,3 %)		1,12 (0,68–1,83)
Subtotal	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)		1,19 (0,91–1,55)
Kun oksygen ($\chi^2 = 2,05$; $p = 0,15$)				
Tidligere sykdom	221/702 (31,5 %)	481/1473 (32,7 %)		0,88 (0,75–1,03)
Ingen tidligere sykdom	77/577 (13,3 %)	201/1131 (17,8 %)		0,70 (0,54–0,91)
Subtotal	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)		0,82 (0,72–0,94)
Mekanisk ventilasjon ($\chi^2 = 1,52$; $p = 0,22$)				
Tidligere sykdom	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)		0,75 (0,54–1,02)
Ingen tidligere sykdom	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)		0,56 (0,40–0,78)
Subtotal	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)		0,64 (0,51–0,81)
Samtlige deltakere	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)		0,83 (0,75–0,93) p < 0,001
			Deksametason bedre	Standardbehandling bedre

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intravenøs injeksjon av deksametasonfosfat finner esterhydrolyse sted svært raskt. Hos mennesker oppnås maksimal serumkonsentrasjon av den frie alkoholformen av deksametason innen 10 minutter etter injeksjon av esteren. Totalt 90 % av deksametasonfosfat omdannes til fri alkohol. Hos pasienter med normal blodsirkulasjon absorberes deksametason raskt og nesten fullstendig etter intramuskulær administrasjon. Maksimal serumkonsentrasjon av deksametason oppnås 60 minutter etter intramuskulær administrasjon.

Distribusjon

Deksametasons bindingsgrad til plasmaproteiner er 77 %, hovedsakelig albumin. Distribusjonsvolumet er ca. 0,75 l/kg.

Eliminasjon

Deksametasons eliminasjonshalveringstid i plasma er 3,5-4,5 timer. Halveringstiden for den antiinflammatoriske effekten er 36-54 timer. Deksametason metaboliseres hovedsakelig i leveren, men også i nyrene. Deksametason og dets metabolitter utskilles i urin. Etter oral administrasjon utskilles ca. 30 % av totaldosen i urin som uendret deksametason.

Hos pasienter med leversykdom er deksametasons clearance redusert på grunn av redusert levermetabolisme, mens clearance er økt hos pasienter med nyresvikt på grunn av raskere metabolisme.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

³ (kilde: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

LD50 for deksametason etter orale enkeltdoser er 16 g/kg kroppsvekt hos mus og over 3 g/kg kroppsvekt hos rotter innenfor de første 7 dagene. Etter subkutane enkeltdoser er LD50 over 700 mg/kg kroppsvekt hos mus og ca. 120 mg/kg kroppsvekt hos rotter innenfor de første 7 dagene. Observert over en periode på 21 dager endres disse verdiene til lavere områder, som tolkes som et resultat av alvorlig infeksjon, forårsaket av hormonrelatert immunsuppresjon.

Kronisk toksisitet

Det er ingen holdepunkter for kronisk toksisitet hos mennesker og dyr. Kortikoidrelaterte symptomer på forgiftning er ikke kjent. Langtidsbehandling med doser over 1,5 mg/døgn forventes å medføre signifikante bivirkninger (se pkt. 4.8).

Mutagenitet og karsinogenitet

Tilgjengelige funn for glukokortikoider viser ingen holdepunkter for klinisk relevante gentoksiske egenskaper.

Reproduksjonstoksikologi

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. Alle disse effektene ble observert ved høye doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumsitrat
Hydroksypropylbetadeks
Sitronsyre vannfri
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ulike typer av uforlikeligheter er beskrevet for deksametason og legemidlene listet opp nedenfor. Dexacur skal derfor ikke blandes med oppløsninger som inneholder følgende legemidler:

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

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist for en rekke fortynningsvæsker i 48 timer ved 25 °C, se pkt. 6.6

Av et mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre fortynningsmetoden 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 ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Injeksjonsvæske, oppløsning leveres i ampuller av klart, fargeløst type I-glass på 1 ml eller 2 ml. Dexacur er tilgjengelig i pakninger på 3 x 1 ml og 3 x 2 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dexacur 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.

Dexacur kan tilsettes til én av følgende oppløsninger:

- glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning
- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning
- Ringers acetatoppløsning

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Abboxia AB
Boks 50
431 21 Mölndal
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-13236

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

30.03.2022