

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dexamethasone phosphate Kalceks 4 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 1 ml ampulle inneholder deksametasonnatriumfosfat, tilsvarende 4 mg deksametasonfosfat.

Hver 2 ml ampulle inneholder deksametasonnatriumfosfat, tilsvarende 8 mg deksametasonfosfat.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder ca. 3 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (inj./inf.).

Klar, fargeløs oppløsning, uten synlige partikler.

Oppløsningens pH er 7,0–8,5

Osmolalitet 270–310 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

1. Systemisk bruk

Dexamethasone phosphate Kalceks injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning brukes ofte etter akuttbehandling initiert ved høy dose:

- Behandling og profylakse av cerebralt ødem i hjernetumorer (postoperativt og etter røntgenstråling) og etter ryggmargstraume.
- Tilstand av anafylaktisk sjokk (f.eks. reaksjon på kontrastmiddel) i kombinasjon med adrenalin, antihistaminer og egnet volumerstatning (forsiktig: blandede sprøyter).
- Polytraumatisk sjokk / profylakse av posttraumatisk sjokklunge.
- Alvorlig forverring av astma (kun med samtidige sympatomimetika).
- Akutt alvorlig dermatose (f.eks. pemfigus vulgaris, erythrodermi).
- Alvorlige blodsykdommer (f.eks. akutt trombocytopenisk purpura, hemolytisk anemi, som samtidig medisinerer som del av leukemibehandlinger).
- En andrelinjebehandling av akutt binyrebarksvikt (Addisons krise).

Dexamethasone phosphate Kalceks er indisert for behandling av koronavirussykdom 2019 (covid-19) hos voksne og ungdom (i alderen 12 år og eldre med kroppsvekt på minst 40 kg) som trenger tilleggsbehandling med oksygen.

2. Lokal bruk

- Periartikulær og infiltrasjonsbruk, f.eks. ved periarthrit iscapulo humeralis, epikondylitt, bursitt, tendovaginit, styloiditt.
- Intraartikulær injeksjon, f.eks. ved revmatoid artritt, hvis enkeltledd er berørt eller ikke responderer tilstrekkelig på systemisk behandling, ledsagende inflammatoriske reaksjoner ved revmatoid artritt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringen avhenger av alvorlighetsgraden til de patologiske symptomene, pasientens individuelle respons og, ved intraartikulær bruk, leddets størrelse.

Glukokortikoider skal bare brukes så lenge, og ved så lave doser, som absolutt nødvendig for å oppnå og opprettholde den ønskede terapeutiske effekten.

Dersom høye doser kreves i én enkelt behandling, skal bruk av legemidler som inneholder deksametason med høyere styrke/volum vurderes.

1. Systemisk bruk

For behandling og profylakse av cerebralt ødem i hjernetumorer (postoperativt og etter røntgenstråling) og etter ryggmargstraume

Avhengig av årsak og alvorlighetsgrad er den innledende dosen 8–10 mg (opp til 80 mg) i.v., deretter 16–24 mg (opp til 48 mg)/dag fordelt på 3–4 (6) enkeltdoser i.v. over 4–8 dager. Langvarig, lavdose administrering av deksametasonfosfat kan være nødvendig under strålebehandling ved konservativ behandling av inoperable hjernetumorer.

For **anafylaktisk sjokk**, først adrenalininjeksjon i.v., deretter 40–100 mg (barn 40 mg) i.v. injeksjon, gjentatt etter behov.

Polytraumatisk sjokk / profylakse av posttraumatisk sjokklunge

Innledende 40–100 mg (barn 40 mg) i.v., gjentakelse av dosen etter 12 timer, eller hver 6. time 16–40 mg i 2–3 dager.

For **alvorlig forverring av astma**, 8–40 mg i.v. så tidlig som mulig, gjentatte injeksjoner med 8 mg hver 4. time om nødvendig.

For **akutt alvorlig dermatose** og **alvorlige blodsykdommer**, innledende behandling med 20–40 mg deksametasonfosfat i.v. og ytterligere behandling avhengig av tilfellets alvorlighetsgrad, med den samme daglige dosen eller lavere doser innen de første dagene og bytte til oral behandling.

For behandling av **akutt binyrebarksvikt** (Addisons krise), initiering av behandling med 4–8 mg deksametasonfosfat i.v.

For behandling av covid-19

Voksne pasienter: 6 mg i.v., én gang daglig i opptil 10 dager.

Eldre, nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon (ved lav dose (6 mg daglig) og kort varighet): Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrisk populasjon: Pediatriske pasienter (ungdom i alderen 12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg) anbefales å bruke 6 mg i.v. én gang daglig i opptil 10 dager. Behandlingens varighet skal styres av klinisk respons og den enkelte pasientens behov.

2. Lokal bruk

For lokal infiltrativ, periartikulær og intraartikulær behandling under strengt aseptiske forhold, injeksjon av 4 mg eller 8 mg deksametasonfosfat. 2 mg deksametasonfosfat er tilstrekkelig for injisering i et lite ledd. Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad skal det ikke utføres mer enn 3–4 infiltrasjoner eller 3–4 injeksjoner per ledd. Intervallet mellom injeksjonene skal ikke være mindre enn 3–4 uker.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig leversykdom kan det være nødvendig å justere dosen (se også pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Hos barn opptil 14 år skal et 4-dagers behandlingsfritt intervall innføres etter hvert 3-dagers behandlingsforløp, ved langtidsbehandling, på grunn av risikoen for vekstforstyrrelser.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs, intramuskulær, intraartikulær eller lokal bruk (infiltrasjon).

Dexamethasone phosphate Kalceks injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning administreres vanligvis langsomt (2-3 minutter) intravenøst ved akutte sykdommer, ved injeksjon eller infusjon. Det kan imidlertid også administreres intramuskulært (bare i unntakstilfeller), som lokal infiltrasjon eller intraartikulært.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Systemisk soppinfeksjon, systemisk infeksjon med mindre spesifikk antiinfeksjonsbehandling benyttes.

Intraartikulær injeksjon er kontraindisert ved:

- infeksjoner i eller i umiddelbar nærhet til leddet som skal behandles;
- bakteriell artritt;
- ustabilitet i leddet som skal behandles;
- blødende diatese (spontan eller på grunn av antikoagulanter);
- periartikulær forkalkning;
- avaskulær osteonekrose;
- seneruptur;
- Charcots ledd.

Infiltrasjon uten tilleggsbehandling av årsak er kontraindisert ved infeksjoner i administrasjonsområdet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Akutt binyrebarksvikt

Plutselig avbrudd i behandling som har vart i mer enn 10 dager, kan føre til at akutt binyrebarksvikt utløses. Dosen skal derfor reduseres langsomt hvis seponering forutses. Avhengig av dosen og behandlingsvarigheten kan det hende at binyrebarksvikt likevel vedvarer i flere måneder, og i enkelttilfeller i mer enn ett år etter seponering av behandlingen.

Hvis det oppstår særlige stressende situasjoner (som ulykke, kirurgi, barnefødsel) i løpet av behandlingen med deksametasonfosfat, kan det bli nødvendig med en midlertidig doseøkning. Administrering av glukokortikoider kan også bli nødvendig i fysiske stresssituasjoner dersom binyrebarksvikt vedvarer etter at behandlingen er avsluttet.

Risiko for bakterie-, virus-, sopp-, parasitt- og opportunistiske infeksjoner

Behandling med deksametasonfosfat kan øke risikoen for bakterielle, virale, sopp-, parasitt- og opportunistiske infeksjoner på grunn av den immunsuppressive effekten.

Symptomer på en manifest infeksjon eller en infeksjon under utvikling kan være maskert, noe som gjør diagnostisering vanskeligere. Særlig forsiktighet kreves ved akutte virusinfeksjoner (hepatitt B, herpes zoster, herpes simplex, vannkopper, herpetisk keratitt). Ved akutte og kroniske

bakterieinfeksjoner skal målrettet antibiotikabehandling benyttes.

Latente infeksjoner, som tuberkulose og hepatitt B, kan reaktiveres. Hos pasienter med tuberkulose i anamnesen skal deksametason brukes bare sammen med tuberkulostatisk profylakse.

Ved systemisk mykose skal samtidig antifungal behandling gis.

Ved visse parasittsykdommer (amøbisk infeksjon, nematoder) skal antiparasittbehandling gis. Hos pasienter med kjent eller mistenkt trådorminfeksjon kan glukokortikoider føre til aktivering og proliferasjon.

Samtidig bruk av kortikosteroider

Systemiske kortikosteroider skal ikke stoppes hos pasienter som allerede får behandling med systemiske (orale) kortikosteroider av andre grunner (f.eks. pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom), men som ikke trenger tillegg av oksygen.

Feokromocytom krise

Feokromocytom krise, som kan være dødelig, har vært rapportert etter administrering av systemiske kortikosteroider. Kortikosteroider skal bare administreres til pasienter med mistenkt eller identifisert feokromocytom etter en egnet nytte-/risikovurdering.

Spesiell forsiktighet kreves i følgende tilfeller:

- Cirka 8 uker før og i opptil 2 uker etter profylaktisk vaksinerings med levende vaksiner: Virussykdommers forløp kan bli særlig alvorlig hos pasienter behandlet med deksametason. Immunkompromitterte (immunsupprimerte) barn og personer som ennå ikke er vaksinert mot meslinger eller vannkopper, har særlig risiko. Hvis slike personer kommer i kontakt med personer som har meslinger eller vannkopper i løpet av behandlingen med deksametason, skal de oppsøke lege umiddelbart. Legen kan iverksette forebyggende behandling etter behov. Se også «Vaksinering» nedenfor.
- Osteoporose: Avhengig av dosen og behandlingens varighet må det forventes en negativ effekt på kalsiummetabolisme. Derfor er tilleggsadministrering av kalsium nødvendig, og vitamin D anbefales. Ytterligere behandling skal vurderes hos pasienter med eksisterende osteoporose. Hos pasienter med alvorlig osteoporose skal behandlingen bare brukes i livstruende situasjoner eller i korte perioder. Hos eldre pasienter skal en nytte-/risikoanalyse gjøres, og årvåkenhet kreves med henblikk på bivirkninger som osteoporose.
- Diabetes mellitus: Klinisk overvåking og justering av antidiabetisk behandling.
- Psykiatrisk anamnese, inkludert risiko for selvmord (enten tidligere eller nåværende): Nevrologisk og psykiatrisk overvåking anbefales.
- Nedsatt nyrefunksjon: Samtidig effektiv behandling av den underliggende sykdommen og pågående overvåking.
- Myasthenia gravis: Innledende forverring av symptomer etter administrering av kortikosteroider er mulig. Derfor skal startdosen velges nøyaktig og omhyggelig.

Gastrointestinale sykdommer

Hos pasienter med gastrointestinale sår er samtidig behandling med sårhemmende midler, samt tett overvåking (inkludert røntgenovervåking eller gastroskopi) indisert.

På grunn av risikoen for intestinal perforasjon kan deksametasonfosfat bare brukes når det er tydelig indisert, sammen med egnet overvåking, hos pasienter med:

- alvorlig ulcerativ kolitt med overhengende fare for perforasjon;
- abscessdannelse eller purulente infeksjoner;
- divertikulitt;
- intestinal anastomose (umiddelbart postoperativt).

Tegn på peritoneal irritasjon sekundært til gastrointestinal perforasjon kan være fraværende hos pasienter med høye doser med glukokortikoider.

Risiko for senesykdommer

Risikoen for senesykdommer, tendinitt og seneruptur øker ved samtidig oral bruk av fluorokinoloner og kortikosteroider.

Vaksinering

Som hovedregel er vaksinering med inaktiverte vaksiner mulig. Man må imidlertid huske på at immunresponsen, og dermed vaksineringens suksess, kan svekkes ved høyere doser med kortikosteroider.

Risiko for anafylaktiske reaksjoner

Alvorlige anafylaktiske reaksjoner kan oppstå.

Langvarig behandling

Ved langvarig behandling er regelmessige legekontroller (inkludert oftalmologisk sjekk med 3 måneders intervaller) indisert. Ved forholdsvis høye doser skal det utvises forsiktighet for å sikre tilstrekkelig kaliuminntak og natriumbegrensning, og kaliumnivåer i serum skal overvåkes.

Graviditet

Kvinner skal varsle legen hvis de er eller blir gravide.

Kardiovaskulære sykdommer

Tett overvåking er indisert hos pasienter med alvorlig hjertesvikt.

Ved hypertensjon som er vanskelig å kontrollere, kreves kombinert antihypertensiv behandling og regelmessig overvåking. Bradykardi kan oppstå ved høye doser med deksametason.

Hos pasienter med hjertesvikt kreves samtidig effektiv behandling av den underliggende sykdommen og pågående overvåking.

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 (punkt 4.8).

Cerebralt ødem eller økt intrakranielt trykk

Kortikosteroider skal ikke brukes hos pasienter med hodeskade eller slag, ettersom de trolig ikke vil være nyttige, eller de kan til og med være skadelige.

Tumorlysesyndrom (TLS)

I erfaring etter markedsføring har tumorlysesyndrom (TLS) vært observert hos pasienter med maligne hematologiske sykdommer etter bruk av deksametason alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler. Pasienter med høy risiko for TLS, som pasienter med en høy proliferasjonsrate, høy tumorbelastning og høy følsomhet for cytostatika, skal overvåkes tett og behandles med egnede forsiktighetsregler.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan oppstå ved systemisk og topikal bruk av kortikosteroider. Hvis en pasient viser symptomer som uklart syn eller andre synsforstyrrelser, skal det vurderes å henvise pasienten til oftalmolog for vurdering av mulige årsaker. Disse kan inkludere katarakter, glaukom eller sjeldne sykdommer, f.eks. sentral serøs korioritinopati (CSC), som har vært rapportert etter bruk av systemiske eller topikale kortikosteroider.

Det skal utvises særlig oppmerksomhet hos pasienter med lukket- og åpenvinklet glaukom. Ved sår og skade på hornhinnen kreves tett oftalmologisk overvåking og behandling.

Eldre pasienter

Hos eldre pasienter skal en nytte-/risikoanalyse gjøres, og årvåkenhet kreves med henblikk på bivirkninger som osteoporose.

Pediatrisk populasjon

Premature barn: Tilgjengelige data indikerer langvarige bivirkninger på nervecellenes utvikling etter tidlig behandling (< 96 timer) av premature barn med kronisk lungesykdom ved doser på 0,25 mg/kg to ganger daglig ved behandlingsstart.

Barn og ungdom i vekst bør ikke behandles med mindre det er strengt indisert.

Informasjon om spesifikke administrasjonsmåter

Intramuskulær bruk

Dexamethasone phosphate Kalceks skal bare administreres intramuskulært i særskilte tilfeller av følgende årsaker:

- lokal intolerabilitet og muskelsvinn (fettvev og muskelatrofi) er mulig;
- uvisshet om dosering: først for høy dose, senere utilstrekkelig effekt.

Intravenøs bruk

Ved intravenøs bruk skal deksametasonfosfat injiseres langsomt (2–3 minutter), etter som det er mer sannsynlig at for rask administrering fører til kortvarige sekundære effekter i form av ubehagelig prikking eller parestesi, som i seg selv ikke er farlig, og varer i opptil 3 minutter.

Intraartikulær administrering

Intraartikulær administrering av glukokortikoider øker risikoen for leddinfeksjoner. Forlenget og gjentatt bruk av glukokortikoider i vekt bærende ledd kan føre til en forverring av degenerative endringer i leddet. En mulig årsak er overbelastning av det berørte leddet etter regresjon av smerte eller andre symptomer.

Lokal bruk

Ved lokal bruk kreves årvåkenhet for å oppdage systemiske bivirkninger og interaksjoner.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder ca. 3 mg natrium per ml oppløsning. Dette tilsvarer 0,15 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Siden dette legemidlet kan fortynnes med natriumholdige oppløsninger (se pkt. 6.6), og dette bør vurderes i forhold til total natrium fra alle kilder som vil bli gitt til pasienten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Digitalisglykosider:	Effekt av glykosider potensières på grunn av kaliummangel
Saluretika:	Ekstra kaliumutskillelse
Antidiabetika:	Nedsatt glykemisk reduksjon
Kumarinderivater:	Svekket eller forsterket antikoagulerende effekt. Dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering
Efedrin:	Redusert effekt av kortikosteroid
Rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater, primidon og andre legemidler som inducerer CYP3A4:	Redusert effekt av kortikosteroid
Ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, kobicistat, makrolidantibiotika og andre legemidler som hemmer CYP3A4:	Under samtidig administrering av CYP3A4-hemmere, inkludert midler som inneholder kobicistat, kan en økt risiko for systemiske bivirkninger forventes. Slike kombinasjoner bør unngås, med mindre nytten er større enn den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I så fall skal pasienter overvåkes for systemiske bivirkninger av kortikosteroider
Ikke-steroid betennelsesdempende legemidler / antirevmatiske midler (f.eks. salisylater og indometacin):	Økt gastrointestinal sårdannelse og blødningsrisiko
Prevensjonsmidler som inneholder østrogen:	Økt effekt av kortikosteroid
Prazikvantel:	Reduserte prazikvantelkonsentrasjoner i blod er mulig

ACE-hemmere:	Økt risiko for debut av bloddyskrasier
Klorokin, hydroksyklarokin, meflokin:	Økt risiko for debut av myopati, kardiomyopati
Somatropin:	Effekt av somatropin redusert ved langvarig administrering
Laksativer:	Økt kaliumtap
Atropin, andre antikolinergika:	Ytterligere økning i intraokulært trykk kan ikke utelukkes
Ikke-depolariserende muskelavslappende midler:	Muskelavslappingen kan forlenges
Immunosupprimerende midler (ciklosporin):	Økt mottakelighet for infeksjoner og forverring eller utbrudd av latente infeksjoner. Med ciklosporin er det i tillegg en økt risiko for hjerneanfall
Bupropion:	Samtidig administrering med systemiske glukokortikoider kan øke risikoen for anfall
Fluorkinoloner:	Økt risiko for senesykdommer, tendonitt og seneruptur

Effekt på testmetoder:

Hudreaksjoner på allergitest kan bli undertrykt.

Protirelin: Økningen i TSH når protirelin administreres, kan bli redusert.

Hvis behandling med glukokortikoid administreres 8 uker før eller opptil 2 uker etter aktiv immunisering, kan en forvente at effekten av slik vaksine kan bli redusert eller utebli helt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Deksametason krysser placenta. Under graviditet, særlig i de tre første månedene, skal det bare brukes etter en grundig nytte-/risikovurdering. Dexamethasone phosphate Kalceks skal brukes under graviditet kun i livstruende situasjoner. Ved langvarig behandling med glukokortikoider under graviditet kan man ikke utelukke vekstforstyrrelser hos fosteret. Administrering av kortikosteroider til drektige dyr kan gi misdannelser i føtal utvikling, inkludert ganespalte, intrauterin vekstretardasjon og effekter på vekst og hjerneutvikling. Det er ingen indikasjoner på at kortikosteroider fører til økt forekomst av medfødte unormalheter som gane-/leppespalte hos mennesker. Se også pkt. 5.3. Hvis glukokortikoider administreres mot slutten av svangerskapet, er det en føtal risiko for binyrebarkatrofi. Det kan da bli nødvendig med erstatningsbehandling hos den nyfødte. 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

Glukokortikoider skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det har så langt ikke blitt rapportert noen skade på spedbarn. Ikke desto mindre bør glukokortikoider brukes bare når det er strengt nødvendig under amming. Hvis det kreves høyere doser på grunn av sykdommen, skal amming opphøre.

Fertilitet

Fertilitetsstudier er ikke utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Risikoen for bivirkninger er liten ved lav til kortvarig behandling med deksametason. Det kreves imidlertid årvåkenhet med henblikk på gastrointestinale sår (ofte stressrelaterte) som, som et resultat av kortikosteroidbehandlingen, kan gi få symptomer, samt på tegn på redusert glukosetoleranse og resistens mot infeksjoner.

Særlig ved langvarig behandling (mer enn 2 uker) kan det oppstå bivirkninger fra glukokortikoider. Disse bivirkningene kan, som en overdreven hormonell virkning, ligne på Cushings syndrom.

De følgende bivirkningene kan oppstå, og avhenger sterkt av dosen og behandlingens varighet, og frekvensen av disse bivirkningene er derfor ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Infeksiøse og parasitære sykdommer

Maskering av infeksjoner, manifestasjon, proliferasjon eller reaktivering av infeksjoner (bakterie-, virus-, sopp- og parasittinfeksjoner og opportunistiske infeksjoner), aktivering av trådorm (se pkt. 4.4).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Bloddyskrasier (moderat leukocytose, lymfocytopeni, eosinofili, polycytemi).

Forstyrrelser i immunsystemet

Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. eksantem), alvorlige anafylaktiske reaksjoner som arytmier, bronkospasme, hypo- eller hypertensjon, sirkulatorisk kollaps, hjertestans, svekkelse av immunsystemet.

Endokrine sykdommer

Cushings syndrom (f.eks. månefjes, sykkelig overvekt i overkroppen), binyrebark inaktivering eller -atrofi.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Natriumretensjon med ødemdannelse, økt kaliumutskillelse (forsiktig: arytmier), vektøkning, redusert glukosetoleranse, diabetes mellitus, økt appetitt, hyperkolesterolemi og hypertriglyseridemi.

Psykiatriske lidelser

Psykose, depresjon, irritabilitet, eufori, søvnforstyrrelser, labilitet, angst, mani, hallusinasjoner, selvmordstanker.

Nevrologiske sykdommer

Pseudotumor cerebri, manifestasjon av latent epilepsi og økt sannsynlighet for anfall ved manifest epilepsi.

Øyesykdommer

Økt intraokulært trykk (glaukom), opasitet i linse (katarakt). Forverring av symptomer på sår på hornhinnen, fremming av virus-, sopp- og bakterieinflammasjon i øyet, forverring av bakterieinflammasjon i hornhinnen, ptose, mydriase, kemose, iatrogen skleral perforasjon, korioretinopati. I svært sjeldne tilfeller, reversibel eksoftalmos (se også pkt. 4.4).

Hjertesykdommer

Hypertrofisk kardiomyopati hos premature barn (se punkt 4.4).

Karsykdommer

Hypertensjon, økt risiko for aterosklerose og trombose, blodkarinflammasjon (vaskulitt, også som abstinenssymptom etter langvarig behandling), kapillær skjørhet.

Gastrointestinale sykdommer

Urolig mage, aktivering og utvikling av magesår eller tarmsår, pankreatitt (hos predisponerte pasienter, f.eks. på grunn av alkoholisme), gastrointestinal blødning, risiko for perforering ved ulcerativ kolitt.

Hud- og underhudssykdommer

Strekkmerker (striae rubra), tynnere hud (atrofi), punktblødning under huden (petekkier), blåmerker (ekchymose), steroid akne, perioral dermatitt, telangiektasi, hypertrikose, endringer i hudpigmentering.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Muskelsvakhet, muskelsvinn (atrofi), myopati, senesykdommer, senebetennelse, seneruptur, osteoporose, aseptisk osteonekrose, vekstforsinkelse hos barn, epidural lipomatose.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Forstyrrelser i utskillelse av kjønnshormoner (amenoré, hirsutisme, impotens).

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Forsinket sårtilheling.

Lokal bruk: Lokal irritasjon og tegn på intolerabilitet er mulig (varmefølelse, forlenget smerte), særlig ved okulær bruk. Utvikling av hudatrofi og underhudsvevsatrofi på injeksjonsstedet kan ikke utelukkes hvis kortikosteroider ikke injiseres forsiktig i leddhulen.

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

Det er ingen kjente tilfeller av akutt forgiftning med deksametason. Ved overdose kan økte bivirkninger forventes (se pkt. 4.8), særlig på det endokrine systemet, metabolismen og elektrolyttbalansen. Det er ingen kjent motgift.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kortikosteroider til systemisk bruk, kortikosteroider for systemisk bruk, usammensatte preparater, glukokortikoider, ATC-kode: H02AB02

Deksametason er et monofluorinert glukokortikoid med markert antiallergisk, antiinflammatorisk og membranstabiliserende egenskaper, samt effekter på karbohydrat-, protein- og lipidmetabolisme.

Deksametason har en biologisk halveringstid på over 36 timer og hører til de svært langtidsvirkende glukokortikoidene. På grunn av den lange virkningstiden kan deksametason føre til opphopning og overdose når det administreres kontinuerlig hver dag.

Deksametason har en glukokortikoid effekt som er ca. 7,5 ganger mer potent enn prednisolon og prednison. Sammenlignet med hydrokortison er det 30 ganger mer potent, og det har ingen mineralkortikoide effekter.

Glukokortikoider som deksametason har biologisk effekt ved å aktivere transkripsjon av kortikoid-sensitive gener. De antiinflammatoriske, immunsuppressive og antiproliferative effektene induseres av faktorer som redusert dannelse og frigjøring av inflammatoriske mediatorer og deres aktivitet, og ved å hemme spesifikke funksjoner og migrering av inflammatoriske celler. I tillegg er det mulig at effekten av sensibiliserte T-lymfocytter og makrofager på målceller av kortikosteroider hindres.

Behandling av covid- 19

RECOVERY-studien (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ er en undersøkerinitiert, individuelt randomisert, kontrollert, åpen, adaptiv plattform-studie som evaluerer effekten av

¹ www.recoverytrial.net

potensielle behandlinger hos pasienter som er innlagt på sykehus med covid-19.

Studien ble utført ved 176 sykehusorganisasjoner i Storbritannia.

6425 pasienter ble randomisert til å motta enten deksametason (2104 pasienter) eller kun vanlig behandling (4321 pasienter). 89 % av pasientene hadde laboratoriebekreftet SARS-CoV-2-infeksjon.

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

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

Primært endepunkt

Dødelighet ved 28 dager var signifikant lavere i deksametasongruppen enn i gruppen som fikk vanlig behandling, med dødsfall rapportert hos henholdsvis 482 av 2104 pasienter (22,9 %) og hos 1110 av 4321 pasienter (25,7 %), (frekvensratio, 0,83; 95 % konfidensintervall [KI], 0,75 til 0,93; $p < 0,001$).

I deksametasongruppen var forekomsten av dødsfall lavere enn i gruppen som fikk vanlig behandling blant pasienter som fikk invasiv mekanisk ventilasjon (29,3 % vs. 41,4 %; frekvensratio, 0,64, 95 % KI, 0,51 til 0,81) og hos pasienter som fikk ekstra oksygen 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 blant pasienter som ikke fikk noen respirasjonsstøtte ved randomisering (17,8 % vs. 14,0 %; frekvensratio, 1,19; 95 % KI, 0,91 til 1,55).

Sekundære endepunkter

Pasienter i deksametasongruppen hadde sykehusopphold av kortere varighet enn pasienter i gruppen som fikk vanlig behandling (median 12 dager vs. 13 dager), og større sannsynlighet for utskriving i live innen 28 dager (frekvensratio 1,10; 95 % KI, 1,03 til 1,17).

I tråd med det primære endepunktet ble de største effektene vedrørende utskriving innen 28 dager sett blant pasienter som fikk invasiv mekanisk ventilasjon ved randomisering (frekvensratio 1,48; 95 % KI, 1,16 til 1,90), etterfulgt av kun oksygen (frekvensratio 1,15; 95 % KI, 1,06–1,24) uten noen nyttig effekt hos pasienter som ikke fikk oksygen (frekvensratio 0,96; 95 % KI, 0,85–1,08).

Utfall	Deksametason (N = 2104)	Vanlig behandling (N = 4321)	Frekvens- eller risikoratio (95 % KI) *
	ant./totalt ant. pasienter (%)		
Primært utfall			
Dødelighet ved 28 dager	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Sekundære utfall			
Utskriving fra sykehus innen 28 dager	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Invasiv mekanisk ventilasjon eller død †	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)
Død	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

* Frekvensratioer er justert for alder når det gjelder utfallene med 28-dagers mortalitet og utskriving fra sykehus. Risikoratioer er justert for alder når det gjelder utfallene med mottak av mekanisk ventilasjon eller død og dets underkomponenter.

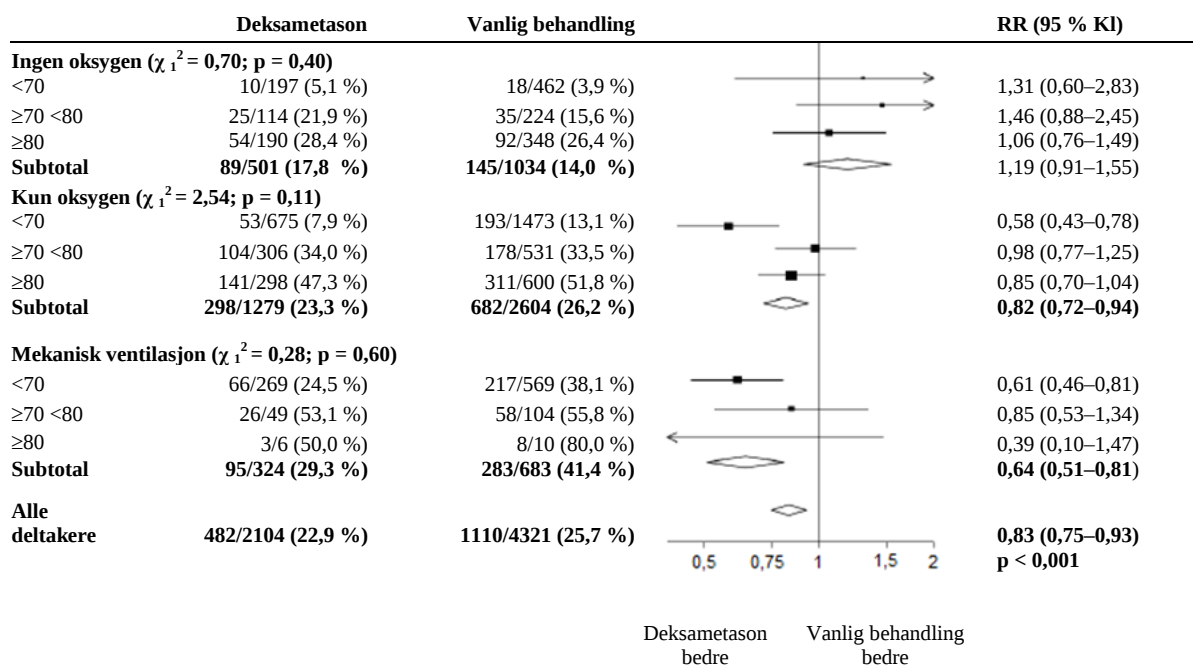
† Pasienter som fikk invasiv mekanisk ventilasjon ved randomisering ble utelukket fra denne kategorien.

Sikkerhet

Det var fire alvorlige bivirkninger relatert til studiebehandling: to alvorlige bivirkninger med hyperglykemi, én alvorlig bivirkning med steroidindusert psykose og én alvorlig bivirkning med øvre gastrointestinal blødning. Alle hendelsene ble løst.

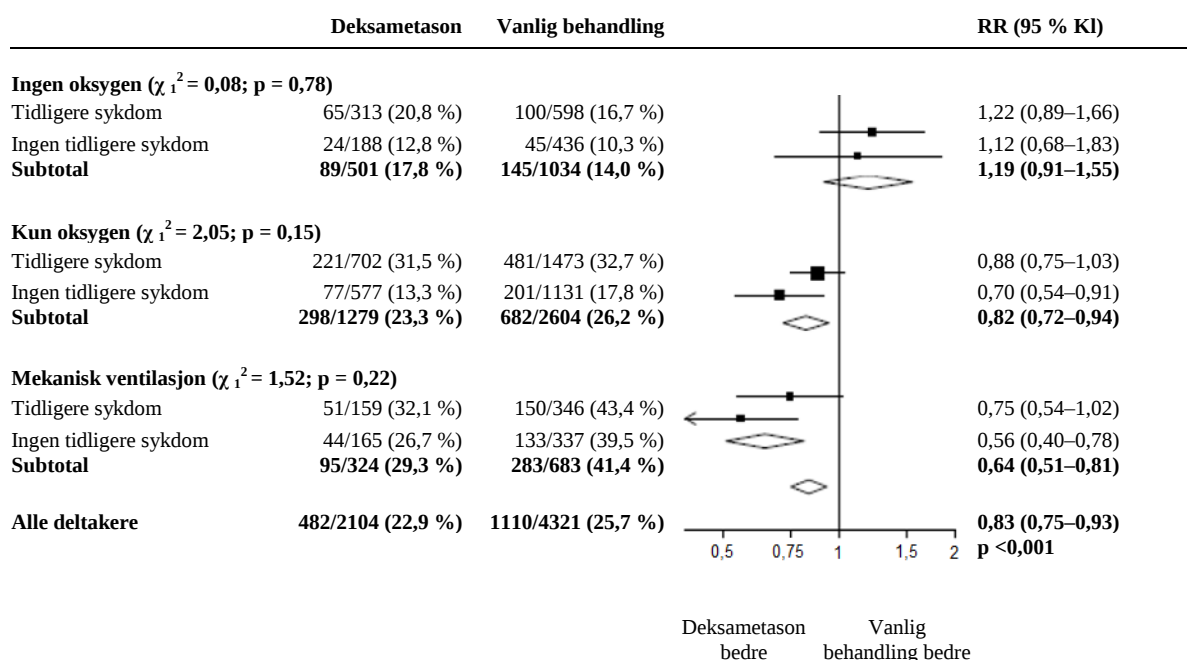
Analyse av undergrupper

Effekter av tildeling til DEKSAMETASON på 28-dagers mortalitet, etter alder og respirasjonsstøtte mottatt ved randomisering²



² (måneder: 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>)

Effekter av tildeling til DEKSAMETASON på 28-dagers mortalitet, etter respirasjonsstøtte mottatt ved randomisering og kronisk sykdom i anamnesen³



5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Deksametason bindes doseavhengig hovedsakelig til plasmaalbuminer. Ved svært høye konsentrasjoner er hovedfraksjonen fritt tilgjengelig i blod, dvs. ikke bundet til proteiner. Ved hypoalbuminemi øker fraksjonen av ubundet (aktivt) kortikosteroid.

Penetrabilitet til cerebrospinalvæske (CSF)

Hos mennesker måles toppnivåer av deksametason i CSF ca. 1/6 av samtidige plasmakonsentrasjoner fire timer etter intravenøs administrering av radioaktivt merket deksametason.

Overføring i placenta

Som alle glukokortikoider kan deksametason krysse placentabarrieren, men i motsetning til de fleste andre kortikosteroider metaboliseres det ikke.

Utskillelse i morsmelk hos mennesker

Det finnes ingen tilgjengelige data om deksametason. Små mengder med glukokortikoider skilles ut i morsmelk hos mennesker, og eksponering hos barn er vanligvis mindre enn 1/100 av dosen som er systemisk tilgjengelig hos den ammende moren. Ved bruk av høyere doser eller ved langvarig behandling bør likevel ammingen opphøre.

Biotransformasjon

Etter intravenøs injeksjon av deksametasonfosfat spaltes ester svært raskt. Toppverdier av fritt deksametasonalkohol måles etter 10 minutter.

Det metaboliseres dels ved konjugering med glukuronsyre eller svovelsyre i leveren, med etterfølgende utskillelse hovedsakelig via nyrene.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid av deksametason i serum hos voksne mennesker er $4,1 \pm 1,3$ timer. Deksametason elimineres for en stor del via nyrene i urinen, som fri deksametasonalkohol. Nyreskade

³ (måned: 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>)

påvirker ikke eliminasjon av deksametason i betydelig grad. Ved alvorlige leversykdommer, f.eks. hepatitt, cirrhose i leveren, samt under graviditet og østrogenadministrering, forlenges halveringstiden til glukokortikoider.

Hos mennesker skilles deksametasonfosfat hovedsakelig ut som deksametason. I mindre grad hydrogeneres eller hydroksyleres molekylene, noe som fører til hovedmetabolittene 6-hydroksydeksametason og 20-dihydrodeksametason. Hos mennesker er 30–40 % av mengden som skilles ut i urin, bundet til glukuronsyre eller svovelsyre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Hos mus og rotter er LD₅₀ for deksametason etter en enkelt oral dose henholdsvis 16 g/kg kroppsvekt og over 3 g/kg kroppsvekt i løpet av de første 7 dagene. Etter en enkelt subkutan dose er LD₅₀ hos mus mer enn 700 mg/kg kroppsvekt og hos rotter 120 mg/kg kroppsvekt i løpet av de første 7 dagene. Over en periode på 21 dager blir disse verdiene lavere. Dette tolkes som en følge av alvorlig infeksjonssykdom forårsaket av den hormoninduserte immunsuppresjonen.

Kronisk toksisitet

Det er ingen data på kronisk toksisitet hos mennesker og dyr. Kortikoidinduserte forgiftninger er ikke kjent. Ved langvarig behandling med doser over 1,5 mg/dag kan uttalte bivirkninger forventes (se pkt. 4.8.).

Mutagent og karsinogent potensial

De tilgjengelige studiefunnene for glukokortikoider viser ingen bevis på klinisk relevante genotoksiske egenskaper.

Reproduksjonstoksitet

I dyrestudier ble ganespalte observert hos rotter, mus, hamster, kaniner, hunder og primater, og ikke hos hester og sauer. I noen tilfeller ble disse forskjellene observert med defekter i sentralnervesystemet og hjertet. Hos primater ble effekter i hjernen sett etter eksponering. I tillegg kan intrauterin vekst forsinkes. Alle disse effektene ble sett ved høye doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kreatinin

Natriumsitrat (for justering av pH)

Dinatriumedetat

Natriumhydroksid (for justering av pH)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter åpning av ampullen: Etter anbrudd skal legemidlet brukes umiddelbart.

Oppbevaringstid etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 48 timer ved 25 °C (beskyttet mot lys) og 2–8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal det fortynnede produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt

ikke være lenger enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av ampullen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Injeksjonsvæsken, oppløsning er fylt i 1 ml eller 2 ml klare, fargeløse glassampuller type I med «one point cut». Ampullene er merket med en spesifikk fargeringskode.

Ampullene er pakket i foringer. Foringer er pakket i esker.

Pakningsstørrelser:

3, 10, 25, 50 eller 100 ampuller med 1 ml

5, 10, 25, 50 eller 100 ampuller med 2 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Etter anbrudd skal legemidlet brukes umiddelbart. Eventuelt gjenværende innhold skal kasseres.

Dette legemidlet skal undersøkes visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler skal brukes.

Dexamethasone phosphate Kalceks injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning skal helst administreres via en direkte intravenøs vei eller injiseres i infusjonsslangen. Injeksjonsvæsken, oppløsning er imidlertid forlikelig med følgende infusjonsvæske, oppløsning (250 ml og 500 ml):

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning
- 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning
- Ringers løsning.

Når infusjonsvæsker, oppløsning kombineres, skal det tas hensyn til informasjonen fra de respektive tilvirkerne vedrørende deres infusjonsvæsker, oppløsning. Dette inkluderer data om forlikelighet, kontraindikasjoner, bivirkninger og interaksjoner.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E

Rīga, LV-1057

Latvia

tlf.: +371 67083320

e-post: kalceks@kalceks.lv

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13740

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. desember 2021

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2023