

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dexacur 4 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää deksametasoninatriumfosfaattia määrän, joka vastaa 4 mg:aa deksametasonifosfaattia. 4 mg deksametasonifosfaattia vastaa 3,33 mg deksametasonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Aivokasvaimen, neurokirurgisen toimenpiteen, aivopaiseen tai bakteeriaivokalvotulehduksen aiheuttaman aivoturvotuksen hoito
- Vaikea akuutti astmakohtaus
- Laaja-alaisten, vaikeiden, akuuttien ihotautien, kuten erythrodermian, pemphigus vulgariksen tai akuutin ekseeman, parenteraalinen aloitushoito
- Kollagenoosin aktiivivaiheiden, kuten punahukan (systeminen lupus erythematosus), ja erityisesti viskeraalisten muotojen, parenteraalinen aloitushoito
- Reumasairauksien akuuttivaiheiden tai pahenemisvaiheiden lyhytaikainen liitännäishoito
- Vaikeiden, toksisen tilan aiheuttavien infektioautien (esim. tuberkuloosi, lavantauti, bruselloosi) hoito, ainoastaan yhdessä samanaikaisen infektiolääkityksen kanssa
- Leikkauksenjälkeisen tai solunsalpaajahoidon aiheuttaman oksentelun ehkäisy ja hoito
- Koronavirustauti 2019:n (COVID-19:n) hoito aikuisilla ja nuorilla (vähintään 12-vuotiailla, jotka painavat vähintään 40 kg), jotka tarvitsevat happihoitoa

Paikallinen käyttö

- Tulehdussairauksien, kuten nivelreuman, nivelrikon, periartriitin ja epikondyliitin intra- ja periartikulaarinen hoito
- Muun kuin bakteerin aiheuttaman jännetuppitulehduksen ja limapussitulehduksen, periartropatian ja entesopatian hoito

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Farmakologinen glukokortikoidihoito aloitetaan hätätilanteissa yleensä suurilla annoksilla ja annetaan usein laskimoon tai lihakseen. Käyttöaiheen ja sairauden vaikeusasteen mukaan hoitoa voidaan jatkaa aloitusannoksella muutamia vuorokausia. Kun toivottu aloitusvaste on saavutettu, sopiva ylläpitoannos määritetään pienentämällä aloitusannostusta asteittain pienimpään mahdolliseen annostukseen, jolla saavutetaan toivottu vaste.

Potilaita pitää seurata tarkasti, jotta havaitaan annostuksen muutostarpeen merkit. Annostusta pitää pienentää asteittain. Lääkityksen äkillinen lopettaminen yli 10 päivää kestäneen hoidon jälkeen saattaa

aiheuttaa akuutin lisämunuaisten vajaatoiminnan, minkä takia lääkitys on lopetettava asteittain (ks. kohta 4.4).

Jos ylläpitohoidon jatkaminen on tarpeellista aloitushoidon jälkeen, on harkittava jatkohoitoa prednisonilla/prednisolonilla, sillä nämä lääkkeaineet aiheuttavat vähemmän lisämunuaisten vajaatomintaa/suppressiota. Ylläpitoannokset voidaan antaa myös suun kautta.

Suosituksena on antaa vähintään 0,4 mg:n annos, joka vastaa 0,1 ml:aa valmistetta, ja käyttää 1 ml:n ruiskua Dexacur-valmisteen poistamiseksi ampullista.

Dexacur-valmiste voidaan antaa sellaisenaan tai se voidaan lisätä johonkin seuraavista infuusiona annettavista liuksista, ks. kohta 6.6:

- 50 mg/ml glukoosiliuos (5 %)
- 9 mg/ml natriumkloridiliuos (0,9 %)
- Ringerin asetaattiliuos

Annostus

Anto laskimoon ja lihakseen

- Aivoturvotuksen subakuutit muodot: Anna aluksi 8 mg deksametasonifosfaattia laskimoon, minkä jälkeen 4 mg laskimoon vähintään 6 tunnin välein.
- Aivopaise: Aloitusannos on 4–8 mg deksametasonifosfaattia 4–6 kertaa vuorokaudessa. Pitkäkestoisessa hoidossa annosta pienennetään asteittain.
- Bakteeriaivokalvotulehdus: Anna deksametasonifosfaattia 0,15 mg/kg ennen ensimmäistä antibioottiannosta. Tällä annoksella jatketaan 4 kertaa vuorokaudessa ensimmäisten hoitopäivien ajan.
- Akuutit ihosairaudet ja kollagenoosi: Vuorokausiannos on 0,8–9 mg (0,2–2,25 ml) deksametasonifosfaattia tilan luonteen ja laajuuden mukaan. Tämän jälkeen annetaan kortikosteroideja suun kautta pienentäen annoksia asteittain.
- Vaikea akuutti astma-kohtaus: Aikuiset: 8–20 mg laskimoon mahdollisimman pian ja tarvittaessa toistuvasti injektiona 8 mg 4 tunnin välein.
Lapset: 0,15–0,3 mg/kg laskimoon tai suun kautta 1,2 mg/kg alkuannoksena ja sen jälkeen 0,3 mg painokiloa kohden 4–6 tunnin välein.
Aminofylliinia ja limaa irrottavia lääkkeitä voidaan myös antaa.
- Vaikeat infektioaudit: 4–20 mg deksametasonifosfaattia vuorokaudessa laskimoon tai deksametasonia suun kautta muutaman päivän ajan, mutta vain asianmukaisen infektio lääkkeen annon jälkeen.
- Leikkauksen jälkeisen oksentelun ehkäisy ja hoito: 8–20 mg deksametasonifosfaattia annetaan kerta-annoksena laskimoon ennen leikkausta. Kaksivuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille annetaan 0,15–0,5 mg/kg (enintään 16 mg).
- Solunsalpaajahoidon aiheuttaman oksentelun ehkäisy ja hoito: 10–20 mg deksametasonifosfaattia laskimoon tai deksametasonia suun kautta ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Tämän jälkeen annetaan tarvittaessa 4–8 mg 2–3 kertaa vuorokaudessa joko suun kautta tai parenteraalisesti 1–3 vuorokauden ajan (kohtalaisesti emetogeeninen solunsalpaajahoido) tai enintään 6 vuorokauden ajan (voimakkaasti emetogeeninen solunsalpaajahoido).
- Reumasairauksien akuuttien vaiheiden tai pahenemisvaiheiden lyhytaikainen liittäishoito: Aloitusannos on 0,8–9 mg vuorokaudessa (0,2–2,25 ml) hoidettavan sairauden mukaan. Lievissä sairauksissa alle 0,5 mg:n annokset voivat olla riittäviä, kun taas vaikeammat sairaudet saattavat vaatia yli 9 mg:n annoksia. Hoitoa pitää jatkaa aloitusannoksella tai muuttaa sitä, kunnes saavutetaan tyydyttävä vaste. Jos tyydyttävää kliinistä vastetta ei saavuteta kohtuullisessa ajassa, deksametasonihoito on syytä keskeyttää ja vaihtaa muuhun hoitomuotoon.
- COVID-19-taudin hoito: Aikuiset: 6 mg laskimoon kerran vuorokaudessa enintään 10 vuorokauden ajan.
Pediatriiset potilaat: Pediatriisille potilaille (vähintään 12-vuotiaille nuorille) suositeltu annos on 6 mg laskimoon kerran vuorokaudessa enintään 10 vuorokauden ajan.

Hoidon keston tulee perustua kliiniseen vasteeseen ja potilaan yksilöllisiin tarpeisiin.
Iäkkäät potilaat, munuaisten vajaatoiminta, maksan vajaatoiminta: Annosta ei tarvitse muuttaa.

Anto nivelen sisään ja infiltraatiohoito

Nivelen sisään tai paikallisiin infiltraatioihin annettavien injektioiden annos on yleensä 0,4–6 mg (0,1–1,5 ml) deksametasonia.

Oireet lievittyvät yleensä riittävästi yhdellä nivelen sisään annetulla injektioilla. Jos tarvitaan lisäannos, se voidaan antaa aikaisintaan 3–4 viikkoa ensimmäisen annoksen jälkeen. Injektioiden määrä yhtä niveltä kohti tulisi rajoittaa enintään kolmeen tai neljään. Nivelen lääketieteellistä seuranta suositellaan, etenkin jos potilaalle annetaan useita injektioita.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. myös kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen potilaille, joilla on vaikea maksasairaus (ks. myös kohta 5.2).

Antotapa

Dexacur annetaan injektiona tai hitaana infuusiona laskimoon. Käyttöaiheen mukaan se voidaan antaa myös injektiona lihakseen tai nivelen sisään tai injektiona infiltraatioon.

Nivelen sisäiset injektiot tulee antaa täysin aseptisissä olosuhteissa.

Infiltraatiohoito

Dexacur-injektio pitää antaa alueelle, jossa kipu on kovin, tai jänteen kiinnityskohtiin. Injektioiden antamista tihein väliajoin pitää välttää, ja täysin aseptistä tekniikkaa suositellaan. On erityisen tärkeää varoa antamasta injektioita suoraan jänteisiin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Systemiset infektiot, ellei käytössä ole spesifistä infektiolääkitystä.

Elävien rokotusten antaminen on vasta-aiheista, jos deksametasoniannos on immunosuppressiivinen.

Nivelen sisään annettavat injektiot ovat vasta-aiheisia seuraavissa tapauksissa:

- infektiot hoidettavassa nivelessä tai hyvin lähellä sitä, bakteeriartriitti mukaan lukien
- hoidettavan nivelen instabiliteetti
- verenvuototaipumus (spontaani tai antikoagulanttien aiheuttama)
- luun avaskulaarinen nekroosi
- neuroartropatia
- periartikulaarinen kalsifikaatio
- jänteen repeämä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Glukokortikoidit voivat aiheuttaa lisämunuaisten vajaatoimintaa, etenkin käytettäessä suuria annoksia pitkäkestoisesti. Hoidon äkillinen keskeyttäminen yli 10 vuorokautta kestäneen käytön jälkeen voi johtaa perussairauden pahenemiseen tai uusiutumiseen, akuuttiin lisämunuaisten vajaatoimintaan tai steroidien lopettamisen aiheuttamiin vieroitusoireisiin. Hoito on lopetettava suunnitellusti pienentämällä annosta hitaasti.

Fysiologisissa stressitilanteissa (esim. onnettomuudet, leikkaukset, synnytys) glukokortikoidin vuorokausiannosta voi olla tarpeen suurentaa.

Immunosuppression vuoksi Dexacur-hoito voi suurentaa bakteeri-, virus- ja loisinfektioiden, opportunististen infektioiden sekä sieni-infektioiden riskiä. Olemassa olevan tai kehittyvän infektion oireet voivat myös peittyä, mikä vaikeuttaa diagnosoimista. Piilevät infektiot, kuten tuberkuloosi tai B-hepatiitti, saattavat aktivoitua uudelleen.

Infektiot ja rokotukset

Rokottaminen inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla on yleensä mahdollista. On kuitenkin huomattava, että suuriannoksinen kortikosteroidihoito voi heikentää immuunivastetta ja sitä kautta rokotuksen onnistumista.

Tietyt virusinfektiot (vesirokko, tuhkarokko) voivat olla erityisen vaikeita glukokortikoidihoitoa saavilla potilailla. Riski on erityisen suuri potilailla, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt ja jotka eivät ole aiemmin sairastaneet vesirokkoa tai tuhkarokkoa. Jos tällainen potilas altistuu Dexacur-hoidon aikana henkilöille, joilla on tuhkarokko- tai vesirokkoinfektio, estohoito on tarvittaessa aloitettava heti.

Potilaan tilaa on seurattava tarkkaan seuraavien tilojen yhteydessä:

- akuutit virusinfektiot (B-hepatiitti, herpes zoster, herpes simplex, vesirokko, herpeskeratiitti).
- HBsAG-positiivinen krooninen aktiivinen hepatiitti
- noin 8 viikon ajan ennen elävien rokotteiden antamista ja jopa 2 viikkoa sen jälkeen
- systeemiset sienitaudit ja loissairaudet (kuten sukkulamadot)
- potilailla, joilla on vahvistettu tai epäilty strongyloidiaasi, glukokortikoidit voivat aiheuttaa taudin aktivaation ja loisten leviämisen
- poliomyeliitti
- lymfadeniitti tuberkuloosirokotuksen jälkeen
- akuutit ja krooniset bakteeri-infektiot
- jos anamneesissa on tuberkuloosi, deksametasonia saa käyttää vain tuberkuloosihoidon yhteydessä.

Anafylaktiset reaktiot

Vaikea-asteisia anafylaktisia reaktioita voi ilmetä.

Ruoansulatuselimistö

Suurentuneen suolen perforaatoriskin vuoksi deksametasonia saa seuraavissa tilanteissa käyttää vain, jos se on aivan välttämätöntä ja potilasta seurataan asianmukaisesti:

- vaikea haavainen paksusuolitulehdus, johon liittyy perforaation ja vatsakalvon ärsytyksen riski
- divertikuliitti
- enteroanastomoosi (välittömästi leikkauksen jälkeen).

Maha-suolikanavan perforaation jälkeisen vatsakalvoärsytyksen merkit voivat olla vähäisiä tai niitä ei välttämättä esiinny lainkaan, jos potilas saa suuria glukokortikoidiannoksia.

Ulkus

Peptisten haavojen hoitoon tarkoitettua samanaikaista lääkitystä suositellaan.

Fluorokinolonit tai kortikosteroidit

Fluorokinolonien ja glukokortikoidien samanaikainen käyttö lisää jännevaivojen, jännetulehduksen ja jänteen repeämien riskiä.

Myasthenia gravis

Aiempi myasthenia gravis voi vaikeutua Dexacur-hoidon alussa

Sydän- ja verisuonitauti

Potilasta on seurattava tarkkaan, jos hänellä on vaikea sydämen vajaatoiminta tai vaikeahoitoinen hypertensio ja hän käyttää verenpainetta alentavaa lääkitystä.

Suurten deksametasoniannosten anto voi aiheuttaa joillekin potilaille sydämen harvalyöntisyyttä.

Sydänlihaksen repeämä äskettäisen sydänkohtauksen jälkeen

Kirjallisuusraporttien mukaan kortikosteroidien käytöllä ja äskettäisen sydäninfarktin jälkeisellä vasemman kammion vapaan seinämän repeämällä on selvä yhteys. Kortikosteroidien käyttö tämän potilasryhmän hoidossa edellyttää suurta varovaisuutta.

Silmät

Ahdaskulmaglaukooma ja avokulmaglaukooma: oftalmologista seurantaa ja asianmukaista hoitoa suositellaan.

Sarveiskalvon haavaumat ja vauriot: oftalmologista seurantaa ja asianmukaista hoitoa suositellaan.

Diabetes

Glukokortikoidit voivat aiheuttaa hyperglykemiaa. Diabetesta sairastavien potilaiden verensokeria on seurattava säännöllisesti. Insuliiniannoksen suurentaminen voi olla tarpeen kortikosteroidihoitoaikana.

Hypotyreoosi

Kortikosteroidien farmakologinen vaikutus voi olla voimistunut potilailla, joilla on hypotyreoosi, ja annosta voi olla tarpeen pienentää.

Psyykkiset häiriöt, mukaan lukien itsemurha-alttius

Potilaan neurologista ja psykiatrista seurantaa suositellaan.

Osteoporoosi

Hoitoa annetaan vain jos se katsotaan tarpeelliseksi, ja tarvittaessa annetaan spesifistä lisähoitoa.

Kalium

Suuret deksametasoniannokset edellyttävät kaliumlisää ja ruokavalion suolarajoitusta. Plasman kaliumpitoisuutta pitää tämän takia seurata.

Tuumorilyysioireyhtymä

Pahanlaatuista veritautia sairastavilla potilailla on deksametasonin markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu tuumorilyysioireyhtymää, kun käytössä on ollut pelkkä deksametasoni tai sen lisäksi jokin muu kemoterapeuttinen aine. Potilaita, joilla tuumorilyysioireyhtymän riski on suuri, kuten potilaat, joiden kasvaimilla on suuri proliferaationopeus, suuri kasvaintaakka ja suuri herkkyys sytotoksisille aineille, pitää seurata tarkkaan, ja asianmukaiset varotoimet ovat tarpeen.

COVID-19

Jos potilas saa jo systeemistä (suun kautta otettavaa) kortikosteroidihoitoa muusta syystä (esim. keuhkohtaumatauti) sairastavat potilaat) mutta ei tarvitse lisähappea, systeemistä kortikosteroidihoitoa ei pidä lopettaa.

Hypertrofinen kardiomyopatia

Hypertrofisesta kardiomyopatiasta on tehty ilmoituksia ennenaikaisesti syntyneillä vauvoilla, joille on annettu systeemisesti kortikosteroideja, mukaan lukien deksametasonia. Suurimmassa osassa ilmoitettuja tapauksia haittavaikutus korjaantui, kun hoito lopetettiin. Systeemisesti deksametasonilla hoidettavien keskosten sydämen toimintaa ja rakennetta on arvioitava ja seurattava (kohta 4.8).

Feokromosytoomaan liittyvä kriisi

Feokromosytoomaan liittyviä kriisejä, jotka voivat olla kuolemaan johtavia, on raportoitu systeemisten kortikosteroidien annon jälkeen. Potilaille, joilla on todettu tai joilla epäillään olevan feokromosytooma, saa antaa kortikosteroideja vain asianmukaisen riski-hyötyarvion jälkeen.

Antotapa

Systeemisten haittavaikutusten ja yhteisvaikutusten mahdollisuus on otettava huomioon paikallisen annon yhteydessä.

Anto niveleen

Glukokortikoidien anto niveleen lisää nivelinfektion riskiä. Glukokortikoidien toistuva tai pitkäkestoinen käyttö kantaviin niveliin voi aiheuttaa nivelten heikentymistä kulumisen ja liikarasituksen seurauksena, kun kipu ja muut oireet hellittävät.

Pediatriset potilaat

Lasten kasvua ja kehitystä on seurattava tarkkaan, sillä kortikosteroidit voivat aiheuttaa kasvulevyjen varhaista sulkeutumista.

Ennenaikaiset vastasyntyneet

Saatavilla olevat tiedot viittaavat pitkäaikaisiin hermoston kehitykseen liittyviin haittatapahtumiin, kun deksametasonia on annettu varhain (< 96 tuntia syntymän jälkeen) aloitusannoksilla 0,25 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa keskosille, joilla on krooninen keuhkosairaus.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla on tavallista suurempi osteoporoosiriski, joten Dexacur-hoidon hyötyjä ja riskejä on arvioitava tarkkaan.

Muuta

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ampulli, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteiskäyttö CYP3A:n estäjien, kuten kobisistaattia sisältävien lääkevalmisteiden, kanssa oletettavasti suurentavaa systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä pitää välttää, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta

CYP3A4:n indusorit, kuten rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, efedriini, aminoglutetimidi, barbituraatit ja primidoni

Nämä lääkkeet voivat lisätä kortikosteroidien metabolista puhdistumaa, jolloin sen pitoisuus veressä pienenee ja farmakologinen aktiivisuus heikkenee. Tämä voi vaatia deksametasoniannoksen suurentamista. Nämä yhteisvaikutukset voivat vaikuttaa deksametasonisuppressiokokeisiin, joten tuloksia on tulkittava varoen.

CYP3A4:n estäjät, kuten ketokonatsoli ja itrakonatsoli

Nämä lääkevalmisteet voivat heikentää kortikosteroidien metaboliaa ja suurentaa siten plasman deksametasonipitoisuutta.

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit), aspiriini ja muut salisylaatit

Deksametasonin samanaikainen käyttö voi lisätä ruoansulatuselimistöön kohdistuvien haittavaikutusten, kuten ruoansulatuskanavan haavaumien tai verenvuodon, riskiä.

Deksametasoni lisää salisylaattien puhdistumaa, joten salisylaattiannostusta pitää pienentää steroidihoidon lopetuksen yhteydessä.

Indometasiinihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu väriä negatiivisia tuloksia deksametasonisuppressiokokeessa. Tuloksia on tulkittava varoen.

Kumariiniantikoagulantit

Kortikosteroidien samanaikainen käyttö voi muuttaa oraalisten antikoagulanttien tehoa, jolloin antikoagulanttiannoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Antikoagulantteja ja kortikosteroideja samanaikaisesti saavien potilaiden protrombiiniaikaa pitää seurata säännöllisesti spontaanivuodon välttämiseksi.

Kaliumvajetta aiheuttavat diureetit

Potilaita on seurattava tarkoin hypokalemian kehittymisen estämiseksi kortikosteroidien ja kaliumvajetta aiheuttavien diureettien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Diabeteslääkkeet

Kortikosteroidit voivat suurentaa veren glukoosipitoisuutta. Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden, insuliinin tai glukokortikoidien annosta voi olla tarpeen muuttaa, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti.

Sydänglykosidit

Deksametasonia ja sydänglykosideja samanaikaisesti saavia potilaita pitää seurata tarkkaan, sillä hypokalemian aiheuttamien rytmihäiriöiden riski voi olla suurentunut.

Estrogeenit

Estrogeenit voivat heikentää deksametasonin metaboliaa ja siten voimistaa sen vaikutusta.

Isoniatsidi

Isoniatsidin pitoisuus plasmassa voi pienentyä deksametasonin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Laboratorioarvot

Tämä lääkevalmiste voi vaikuttaa seuraaviin arvoihin:

- veri: suurentuneet kolesteroli- ja glukoosiarvot, pienentyneet kalsium-, kalium- ja kilpirauhashormoniarvot
- virtsa: suurentuneet glukoosiarvot
- ihokokeet: tuberkuliinikoe ja allergian lappukokeet.

Salureetit/laksatiivit

Kaliumin erittyminen voi voimistua.

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit

Lihasselaksatio voi kestää pitkään.

Atropiini, muut antikolinergit

Samanaikainen käyttö voi lisätä silmänpaineen kohoamista.

Klorokiini, hydroksiklorokiini, meflokiini

Myopatian ja kardiomyopatian riski on suurentunut.

Protireliini

Tyreotropiiniipitoisuuden suureneminen protireliinin yhteydessä voi vähentyä.

Immunosuppressiiviset aineet

Lisääntynyt herkkyys infektioille ja piilevien infektioiden mahdollinen paheneminen tai ilmeneminen.

Fluorokinolonit

Fluorokinolonit voivat suurentaa jänneongelmien riskiä.

4.6 HedeImällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Deksametasoni läpäisee istukan. Raskauden aikana, etenkin sen ensimmäisellä kolmanneksella, deksametasonin annon saa aloittaa vain riskien ja haittojen arvioinnin jälkeen. Eläinkokeissa deksametasonin on havaittu aiheuttaneen suolakihalkiota. On vain vähän tietoja sikiön suolakihalkion suurentuneen riskin yhteydestä äidin glukokortikoidien käyttöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Glukokortikoidien raskaudenaikaisen, pitkäkestoisen käytön aiheuttamia muutoksia sikiön kasvuun ei voida sulkea pois. Äidille raskauden loppuvaiheessa annettava glukokortikoidihoito aiheuttaa sikiölle lisämunuaiskuoren atrofian riskin, mikä voi edellyttää

vastasyntyneelle annettavaa korvaushoitoa, joka pitää lopettaa vähitellen. Tutkimuksissa on osoitettu, että vastasyntyneiden hypoglykemian riski on suurentunut, kun kortikosteroideja, myös deksametasonia, on annettu lyhytaikaisesti raskauden aikana naisille, joilla oli myöhäisen ennenaikaisen synnytyksen riski.

Imetys

Deksametasoni erittyy ihmisen rintamaitoon. Deksametasonin vaikutuksia vastasyntyneeseen ei tiedetä, mutta Dexacur-valmisteen määräämistä imetyksen aikana ei suositella, jollei se ole aivan välttämätöntä. Jos deksametasonia määrätään suurina annoksina, rintaruokinta on lopetettava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dexacur-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tästä lääkevalmisteesta ei ole saatavilla nykyaikaista kliinistä dokumentaatiota, jonka perusteella haittavaikutusten esiintymistiheydet voitaisiin määrittää. Korvaushoitoa lukuun ottamatta kortikosteroidihoidossa annetaan aina yliannos fysiologiseen tilaan verrattuna. Farmakologisten kortikosteroidiannosten haittavaikutukset ovat kortikoidivaikutuksen luonnollinen seuraus. Haittavaikutusten esiintymiseen vaikuttavat käytetty annos, antoväli, hoidon kesto ja yksilöllinen herkkyys.

	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Lisääntynyt infektioalttius			
Umpieritys	Lisämunuaisen suppressio, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, kasvun hidastuminen lapsilla, diabetes mellitus, verensokeripitoisuuden suureneminen			Kuukautishäiriöt
Aineenvaihdunta ja ravitse mus	Negatiivinen typpitasapaino	Hypokaleemia, natriumin retentio		Nesteretentio, hypokaleeminen alkaloosi, heikentynyt hiilihydraattien sieto
Psyykkiset häiriöt	Psyykkiset häiriöt, kuten euforia, unettomuus, mielialan vaihtelut, masennus ja psykoosi			

	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hermosto			Kohonnut kallonsisäinen paine	Kouristukset, kierto huimaus, päänsärky
Silmät		Silmänpaineen kohoaminen, glaukooma, posteriorinen kaihi, eksoftalmia		Korioretinopatia, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4).
Sydän	Bradykardia	Sydämen dekompenaatio, kohonnut verenpaine		Sydänlihaksen repeämä äskettäin tapahtuneen sydänkohtauksen jälkeen, hypertrofisen kardiomyopatia ennenaikaisesti syntyneillä vauvoilla (ks. kohta 4.4).
Verisuonisto		Tromboosi		Tromboembolia
Ruoansulatuselimi- mistö		Ruoansulatuselimi- stön häiriöt, kuten pahoinvointi ja mahahaava		Hemorraginen suolen puhkeaminen, haavainen esofagiitti, pankreatiitti, vatsan pingotus
Iho ja ihonalainen kudos	Akne, hirsutismi	Ihoatrofia, hidastunut haavojen paraneminen, ihotestitulosten vaimeneminen, ihoreaktiot kuten allerginen dermatiitti, urtikaria, angioneuroottinen edeema		Petekia, eryteema, mustelmat, liikahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihatrofia, osteoporoosi		Aseptinen luunekroosi, jännerepeämä	Proksimaalinen myopatia, nikamamurtumat ja pitkien luiden murtumat
Yleis oireet ja antopaikassa todettavat haita		Yliherkkyysoireet, turvotus, ruokahalun lisääntyminen, painonnousu		Huonovointisuus

Ennustettavissa olevien haittavaikutusten, kuten hypotalamus-aivolisäke-lisämunaiskuoriakselin suppressio (mikä aiheuttaa kortikotropiinin ja kortisolin tuotannon estymisen) esiintyvyys korreloi hoidon keston, annokseen ja antoajankohtaan.

Diabetes mellitus saattaa pahentua tai piilevä diabetes paljastua.

Infektiopuolustus voi estyä, jolloin alttius infektioille kasvaa. Infektiot saattavat aktivoitua, esim. tuberkuloosi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus ja oireet: Akuutti toksisuus ei yleensä aiheuta kliinisiä haittoja edes hyvin suurilla annoksilla. Akuutti yliannostus saattaa pahentaa olemassa olevia sairauksia, kuten ulkusta, elektrolyyttihäiriöitä, infektioita ja edeemaa. Reaktiot ovat pääasiassa neuropsykiatrisia, mutta myös kouristuskohtauksia ja anafylaksiaa on havaittu. Toistuvat suuret metyyliprednisoloniannokset ovat aiheuttaneet maksanekroosia ja amyalaasiarvojen kohoamista. Bradyarytmiaa, kammioarytmiaa ja sydänpysähdystä havaittiin laskimoon annettujen suurten metyyliprednisoloni- ja deksametasoniannosten jälkeen.

Hoito: Oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: glukokortikoidit, ATC-koodi: H02AB02

Dexacur-valmisteen sisältämä deksametasoni on synteettinen kortikosteroidi, jolla on pääasiassa glukokortikoidivaikutus. Lääkeaineella on antiallerginen, anti-inflammatorinen ja immunosuppressiivinen vaikutus.

Seuraava vertailu helpottaa siirtymistä deksametasoniin muista glukokortikoideista:

Milligrammoissa ilmoitettuna deksametasoni vastaa voimakkuudeltaan suurin piirtein beetametasonia ja se on 4–6 kertaa voimakkaampi kuin metyyliprednisoloni ja triamsinoloni, 6–8 kertaa voimakkaampi kuin prednisoloni ja prednisoloni, 25–30 kertaa voimakkaampi kuin hydrokortisoni ja noin 35 kertaa voimakkaampi kuin kortisoni.

Elektrolyyttitasapainoon kohdistuva vaikutus on mitätön, eikä deksametasoni aiheuta käytännössä lainkaan natriumin tai nesteen kerääntymistä. Aivolisäkkeen toimintaa estävä vaikutus on voimakas.

RECOVERY-tutkimus (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY)¹ on tutkijalähtöinen satunnaistettu kontrolloitu avoin adaptiivinen alustatutkimus, jossa arvioidaan hoitojen vaikutusta sairaalahoitossa olevilla COVID-19-tautia sairastavilla potilailla.

Tutkimus tehtiin 176 sairaalassa Isossa-Britanniassa.

6425 potilasta satunnaistettiin saamaan joko pelkkää deksametasonia (2104 potilasta) tai pelkkää tavanomaista hoitoa (4321 potilasta). 89 %:lla potilaista oli laboratoriotutkimuksella varmistettu SARS-CoV-2-infektio.

Satunnaistamishetkellä 16 % potilaista sai invasiivista hengityskonehoitoa tai ECMO-hoitoa, 60 % sai pelkkää lisähapetta (ja mahdollisesti noninvasiivista ventilaatiohoitoa) ja 24 % ei saanut kumpakaan hoitoa.

Potilaiden keski-ikä oli 66,1±15,7 vuotta. Potilaista 36 % oli naisia. 24 %:lla potilaista oli aiempi diabetes, 27 %:lla oli sydänsairaus ja 21 %:lla krooninen keuhkosairaus.

Ensisijainen pääte tapahtuma

Kuolleisuus 28 päivän jälkeen oli deksametasoniryhmässä merkittävästi pienempi kuin tavanomaista hoitoa saaneissa ryhmässä; ilmoitettujen kuolemantapausten lukumäärä oli deksametasoniryhmässä 482/2104 potilasta (22,9 %) ja tavanomaista hoitoa saaneissa ryhmässä 1110/4321 potilasta (25,7 %) (ilmaantuvuustiheyksien suhde 0,83; 95 %:n luottamusväli 0,75, 0,93; P < 0,001).

Kuolemantapausten ilmaantuvuus oli deksametasoniryhmässä pienempi kuin tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä, jos potilaat saivat invasiivista hengityskonehoitoa (deksametasoni 29,3 % vs. tavanomainen hoito 41,4 %; ilmaantuvuustiheyksien suhde 0,64; 95 %:n luottamusväli 0,51, 0,81) tai lisähapetta ilman invasiivista hengityskonehoitoa (23,3 % vs. 26,2 %; ilmaantuvuustiheyksien suhde 0,82; 95 %:n luottamusväli 0,72, 0,94).

Potilailla, jotka eivät saaneet satunnaistamishetkellä minkäänlaista hengityksen tukihoidoa, deksametasonilla ei havaittu selvää vaikutusta (17,8 % vs. 14,0 %; ilmaantuvuustiheyksien suhde 1,19; 95 %:n luottamusväli 0,91, 1,55).

Toissijaiset pääte tapahtumat

Sairaalahoiton kesto oli deksametasoniryhmän potilailla lyhyempi kuin tavanomaista hoitoa saaneilla potilailla (mediaani; 12 vuorokautta vs. 13 vuorokautta), ja heillä oli suurempi todennäköisyys kotiutua 28 vuorokauden kuluessa (ilmaantuvuustiheyksien suhde 1,10; 95 %:n luottamusväli 1,03, 1,17).

Ensisijaisen päätetapahtuman mukaisesti suurin vaikutus kotiutumiseen 28 vuorokauden kuluessa havaittiin potilailla, jotka saivat invasiivista hengityskonehoitoa satunnaistamishetkellä (ilmaantuvuustiheyksien suhde 1,48; 95 %:n luottamusväli 1,16, 1,90) ja sen jälkeen pelkkää happihoitoa saaneilla potilailla (ilmaantuvuustiheyksien suhde 1,15; 95 %:n luottamusväli 1,06, 1,24), eikä hyödyllisiä vaikutuksia havaittu potilailla, jotka eivät saaneet happihoitoa (ilmaantuvuustiheyksien suhde 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,85, 1,08).

Tulostapahtumat	Deksametasoni (N = 2104)	Tavanomainen hoito (N = 4321)	Ilmaantuvuustiheyksien suhde tai riskisuhde (95 % :n luottamusväli) *
	<i>potilaiden lukumäärä/kokonaislukumäärä (%)</i>		
Ensisijainen tulostapahtuma			
Kuolleisuus päivänä 28	482/2104 (22,9)	1,110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Toissijaiset tulostapahtumat			
Kotiutuminen sairaalasta 28 vuorokauden kuluessa	1413/204 (67,2)	2,745/4321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)

¹ www.recoverytrial.net

Invasiivinen hengityskonehoito tai kuolema †	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84–1,01)
Invasiivinen hengityskonehoito	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62–0,95)
Kuolema	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

* Päivän 28 kuolleisuuden ja kotiutumisen tulostapahtumien ilmaantumistiheyksien suhteita on korjattu iän suhteen. Invasiivisen hengityskonehoidon tai kuoleman tulostapahtuman ja sen alakomponenttien riskisuhteita on korjattu iän suhteen.

† Kategoriasta on jätetty pois potilaat, jotka saivat satunnaistamishetkellä invasiivista hengityskonehoitoa.

Turvallisuus

Tutkimushoitoon liittyi neljä vakavaa haittatapahtumaa (serious adverse event, SAE): kaksi hyperglykemiatapausta, yksi steroidien aiheuttama psykoosi ja yksi maha-suolikanavan yläosan verenvuoto. Kaikki tapahtumat korjautuivat.

Alaryhmäanalyysit

Deksametasonihoidon annon vaikutus kuolleisuuteen 28 vuorokauden kuluessa lääkityksen aloittamisesta iän ja lähtötilanteessa annetun hengityksen tukihoidon mukaan²

	Deksametasoni	Tavanomainen hoito		RR (95 % :n luottamusväli)
Ei happea ($\chi^2 = 0,70$; $p = 0,40$)				
< 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)
Yhteensä	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)		1,19 (0,91–1,55)
Vain happi ($\chi^2 = 2,54$; $p = 0,11$)				
< 70	53/675 (7,9 %)	193/1,473 (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)	
Yhteensä	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)	0,82 (0,72–0,94)	
Hengityskonehoito ($\chi^2 = 0,28$; $p = 0,60$)				
< 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)	
Yhteensä	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)	0,64 (0,51–0,81)	
Kaikki osanottajat	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)	0,83 (0,75–0,93)	$p < 0,001$
			Deksametasoni parempi	Tavanomainen hoito parempi

Deksametasonihoidon annon vaikutus kuolleisuuteen 28 vuorokauden kuluttua lääkityksen aloittamisesta lähtötilanteessa annetun hengityksen tukihoidon ja aiemmin todetun kroonisen sairauden mukaan³

	Deksametasoni	Tavanomainen hoito	RR (95 % CI)
Ei happea ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,78$)			
Aiempi sairaus	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)	1,22 (0,89–1,66)
Ei aiempaa sairautta	24/188 (12,8 %)	45/436 (10,3 %)	1,12 (0,68–1,83)
Yhteensä	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)	1,19 (0,91–1,55)

² (lähde: 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>)

³ (lähde: 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>)

Vain happi ($\chi^2 = 2,05$; $p = 0,15$)				
Aiempi sairaus	221/702 (31,5 %)	481/1,473 (32,7 %)		0,88 (0,75–1,03)
Ei aiempaa sairautta	77/577 (13,3 %)	201/1,131 (17,8 %)		0,70 (0,54–0,91)
Yhteensä	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)		0,82 (0,72–0,94)
Hengityskonehoito ($\chi^2 = 1,52$; $p = 0,22$)				
Aiempi sairaus	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)	0,75 (0,54–1,02)	
Ei aiempaa sairautta	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)	0,56 (0,40–0,78)	
Yhteensä	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)	0,64 (0,51–0,81)	
Kaikki osanottajat	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)	0,83 (0,75–0,93) p < 0,001	
			Deksametasoni parempi Tavanomainen hoito parempi	

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annetun deksametasonifosfaatti-injektion jälkeen esterihydrolyysi tapahtuu nopeasti. Deksametasonin vapaan alkoholimuodon huippupitoisuus seerumissa saavutetaan ihmisellä 10 minuutin kuluttua esteri-injektiosta. Yhteensä 90 % deksametasonifosfaatista muuttuu vapaaksi alkoholiksi. Potilailla, joilla on normaali verenkierto, lihakseen annettu deksametasonifosfaatti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Deksametasonin huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 60 minuutin kuluttua annosta lihakseen.

Jakautuminen

Deksametasoni sitoutuu plasman proteiineihin 77-prosenttisesti, lähinnä albumiiniin. Jakautumistilavuus on noin 0,75 l/kg.

Eliminaatio

Deksametasonin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 3,5–4,5 tuntia. Anti-inflammatorisen vaikutuksen puoliintumisaika on 36–54 tuntia. Deksametasoni metaboloituu pääasiassa maksassa, mutta myös munuaisissa. Deksametasoni ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan. Oraalisen annon jälkeen noin 30 % kokonaisannoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana deksametasonina.

Maksasairauksissa deksametasonin puhdistuma on pienentynyt heikentyneen maksametabolian vuoksi, mutta munuaisten vajaatoiminnassa puhdistuma nopeutuu kiihtyneen metabolian vuoksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Deksametasonin oraalisen kerta-annoksen LD50 ensimmäisen 7 vuorokauden aikana on hiirellä 16 g/kg/painokilo ja rotalla yli 3 g/kg/painokilo. Ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen LD50 ensimmäisen 7 vuorokauden aikana hiirellä yli 700 mg/kg/painokilo ja rotalla noin 120 mg/kg/painokilo. Kahdenkymmenen päivän seurannassa on havaittu näiden arvojen pienenemistä, minkä tulkitaan olevan seurausta vaikea-asteisesta infektiosta, jonka syynä on hormoneista riippuvainen immunosuppressio.

Pitkäaikaistoksisuus

Pitkäaikaistoksisuudesta ihmisellä ja eläimillä ei ole näyttöä. Kortikoideihin liittyviä myrkytysoireita ei ole tiedossa. Pitkäaikaishoito yli 1,5 mg:n vuorokausiannoksilla aiheuttaa oletettavasti merkittäviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Saatavana olevat glukokortikoideja koskevat tiedot eivät viittaa kliinisesti merkittäviin genotoksiisin ominaisuuksiin.

Lisääntymistoksisuus

Eläinkokeissa suulakihalkioita on havaittu rotilla, hiirillä, hamstereilla, kaneilla, koirilla ja kädellisillä, mutta ei hevosilla eikä lampailla. Joissain tapauksissa näihin poikkeavuuksiin liittyi keskushermostovaurio ja sydänvika. Kädellisillä aivoihin kohdistuvia vaikutuksia havaittiin altistumisen jälkeen. Myös kohdunsisäinen kasvu voi viivästyä. Kaikki vaikutukset havaittiin käytettäessä suuria annoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti
Hydroksipropylybeetadeksi
Sitruunahappo, vedetön
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Deksametasonin ja seuraavien valmisteiden välillä on kuvattu erityyppisiä yhteensopimattomuuksia. Dexacur-valmistetta ei siksi saa sekoittaa seuraavia valmisteita sisältäviin liuoksiin:

- amikasiini
- klooripromatsiini
- daunorubisiini
- difenhydramiini
- foksapraami
- doksorubisiini
- galliumnitraatti
- glykopyrrooniumbromidi
- hydromorfon
- idarubisiini
- loratsepaami
- metaraminoli
- ondansetroni
- proklooriperatsiini
- vankomysiini

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Laimentamisen jälkeen: Valmisteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on eri liuoksissa osoitettu 48 tuntia 25 °C:ssa, ks. kohta 6.6.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti, ellei mikrobiologisen kontaminaation riskiä laimentamisen yhteydessä voida sulkea pois. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

Injektioneste on pakattu tyyppiin I kirkkaaseen ja värittömään 1 ml:n tai 2 ml:n lasiampulliin. Dexacur-valmisteen pakkauskoot ovat 3 x 1 ml ja 3 x 2 ml.

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Dexacur on vain yhtä käyttökertaa varten. Ampullin avaamisen jälkeen käyttämätön sisältö on hävitettävä heti.

Vain kirkasta liuosta voidaan käyttää. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai sisältää hiukkasia.

Dexacur-valmiste voidaan lisätä johonkin seuraavista liuksista:

- glukoosi (5 %)
- 9 mg/ml natriumkloridiliuos (0,9 %)
- Ringerin asetaattiliuos

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Abboxia AB
Box 50
431 21 Mölndal
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37708

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.6.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.3.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dexacur 4 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller dexametasonnatriumfosfat motsvarande 4 mg dexametasonfosfat.
4 mg dexametasonfosfat motsvarar 3,33 mg dexametason.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.
Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Cerebralt ödem orsakat av hjärntumör, neurokirurgiska ingrepp, hjärnabscess, bakteriell meningit
- Svår akut astmaattack
- Initial parenteral behandling av omfattande, akuta, svåra hudsjukdomar, t.ex. erythrodermi, pemfigus vulgaris eller akut eksem
- Initial parenteral behandling av aktiv fas av kollagenoser såsom systemisk lupus erythematosus, särskilt visceral former
- Kortvarig adjuvant behandling under akuta episoder eller exacerbationer av reumatiska sjukdomar
- Svåra infektionssjukdomar med toxiska tillstånd (t.ex. tuberkulos, tyfus, brucellos), enbart som samtidig behandling med antiinfektiva medel.
- Profylax och behandling av postoperativa eller cytostatikainducerade kräkningar, som en del av antiemetisk behandling
- Behandling av coronavirussjukdom 2019 (COVID-19) hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre med en kroppsvikt på minst 40 kg) som behöver kompletterande syrgasbehandling.

Lokal administration

- Intra- och periartikulär användning vid inflammatoriska sjukdomar såsom reumatoid artrit, osteoartros, periartrit och epikondylit.
- Icke-bakteriell tendovaginit och bursit, periartrit och tendinopati.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Farmakologisk akutbehandling med glukokortikoider påbörjas i allmänhet med höga doser och administreras vanligen intravenöst eller intramuskulärt. Beroende på terapeutisk indikation och sjukdomens svårighetsgrad administreras den initiala dosen under några dagar. När ett önskvärt initialt svar uppnåtts bör lämplig underhållsdos fastställas genom att den initiala dosen gradvis minskas till lägsta dos som räcker för att upprätthålla önskat behandlingssvar.

Patienten bör övervakas noggrant för eventuella tecken som tyder på behov av dosjustering. Dosen bör minskas gradvis. Plötslig utsättning efter mer än 10 dagars behandling kan framkalla akut binjurebarksinsufficiens och utsättning bör därför ske gradvis (se avsnitt 4.4.).

Om fortsatt underhållsbehandling är nödvändig efter den initiala behandlingen, så bör fortsatt underhållsbehandling med prednison/prednisolon övervägas, eftersom dessa läkemedel orsakar mindre binjurebarksuppression. Underhållsdosen kan även ges oralt.

Det rekommenderas att man administrerar en dos om minst 0,4 mg, vilket motsvarar 0,1 ml av läkemedlet och att Dexacur dras upp från ampullen med en 1 ml spruta.

Dexacur kan administreras direkt eller tillsättas till en av följande lösningar och administreras som infusion, se avsnitt 6.6:

- 50 mg/ml glukoslösning (5 %)
- 9 mg/ml natriumkloridlösning (0,9 %)
- Ringers acetatlösning.

Dosering

Intravenös och intramuskulär administrering

- Subakuta former av cerebralt ödem: Initialt ges 8 mg dexametasonfosfat intravenöst åtföljt av 4 mg intravenöst minst var 6:e timme.
- Hjärnabscess: Initial dos är 4–8 mg dexametasonfosfat 4–6 gånger per dag. Minska dosen gradvis vid långvarig behandling.
- Bakteriell meningit: Före administrering av den första antibiotikadosen ges 0,15 mg dexametasonfosfat per kg kroppsvikt. Fortsätt med denna dos 4 gånger per dag under de första behandlingsdagarna.
- Akuta hudsjukdomar samt kollagenoser: Beroende på sjukdomens typ och omfattning ges 0,8-9 mg (0,2-2,25 ml) dexametasonfosfat/dygn. Därefter ges oral kortikosteroidbehandling med gradvis minskning av dosen.
- Svår akut astmaattack: Vuxna: Så tidigt som möjligt ges 8-20 mg i.v., vid behov upprepas injektioner med 8 mg var 4:e timme.
Barn: 0,15-0,3 mg/kg kroppsvikt i.v. eller oralt 1,2 mg/kg kroppsvikt som en initial bolusdos, därefter 0,3 mg/kg var 4-6:e timme.
Aminofyllin och slemlösande läkemedel kan också administreras.
- Svåra infektionssjukdomar: 4–20 mg dexametasonfosfat per dag intravenöst eller oral administrering av dexametason under några dagar, men endast efter administrering av en lämplig behandling riktad mot aktuell infektion.
- Profylax och behandling av postoperativa kräkningar: En enstaka dos om 8–20 mg dexametasonfosfat administreras intravenöst före kirurgi. Till barn 2 år eller äldre ges 0,15-0,5 mg/kg kroppsvikt (högst 16 mg).
- Profylax och behandling av cytotatiska inducerade kräkningar: 10–20 mg dexametasonfosfat intravenöst eller oral administrering av dexametason innan kemoterapi påbörjas. Vid behov ges därefter 4–8 mg dexametason intravenöst 2–3 gånger per dag. Behandlingen kan ske antingen oralt eller parenteralt i 1–3 dagar (måttligt emetogen kemoterapi) eller i upp till 6 dagar (högemetogen kemoterapi).
- Kortvarig adjuvant behandling under akuta episoder eller exacerbationer av reumatiska sjukdomar: Den initiala dosen varierar från 0,8 till 9 mg dagligen (0,2–2,25 ml), beroende på vilken sjukdom som behandlas. Vid mindre svår sjukdom kan det räcka med doser på 0,5 mg, men behandling av svårare sjukdom kan kräva doser högre än 9 mg. Den initiala dosen bör bibehållas eller justeras tills ett tillfredställande svar uppnås. Om ett tillfredställande kliniskt svar inte uppnås inom rimlig tid bör dexametasonbehandlingen sättas ut och patienten byta till annan behandling.
- Behandling av Covid-19: Vuxna: 6 mg intravenöst en gång dagligen i upp till 10 dagar.
Pediatrik population: Rekommenderad dos för pediatrika patienter (ungdomar i åldern 12 år och äldre) är 6 mg en gång dagligen i upp till 10 dagar.
Behandlingstiden bör anpassas efter kliniskt svar och patientens individuella behov.
Äldre, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion: Ingen dosjustering är nödvändig.

Intraartikulär administrering och infiltrationsbehandling

Vid administrering som intraartikulär injektion eller injektion i lokala infiltrationer är dosen i allmänhet 0,4–6 mg (0,1–1,5 ml) dexametason.

En enstaka intraartikulär injektion ger normalt tillräcklig symtomlindring. Om en ytterligare dos krävs bör denna ges tidigast 3–4 veckor efter den första dosen. Antalet injektioner bör begränsas till högst tre eller fyra injektioner per led. Medicinsk övervakning av leden rekommenderas, särskilt om patienten ges upprepade injektioner.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Dosen behöver inte justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se även avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosen kan behöva justeras hos patienter med svår leversjukdom (se även avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Dexacur administreras som injektion eller långsam intravenös infusion. Beroende på indikation kan Dexacur även administreras som intramuskulär eller intraartikulär injektion eller som infiltrationsbehandling.

Intraartikulära injektioner ska administreras under strikt aseptiska förhållanden.

Infiltrationsbehandling

Dexacur bör injiceras i området där smärtan är svårast eller i senornas fästen. Täta injektioner bör undvikas och strikt aseptisk teknik rekommenderas. Särskild försiktighet bör iaktas för att förhindra injektion direkt i senan.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Systemisk infektion, såvida inte specifik behandling riktad mot infektion ges.

Administrering av levande vaccin är kontraindicerat hos patienter som behandlas med immunsuppressiva doser av dexametason.

Intraartikulära injektioner är kontraindicerade i följande situationer:

- Infektioner i eller mycket nära leden som ska behandlas inklusive bakteriell artrit
- Instabilitet i leden som ska behandlas
- Blödningsbenägenhet (spontan eller till följd av behandling med antikoagulantia)
- Avaskulär nekros
- Neurogen artropati
- Periartikulär förkalkning
- Senbristning

4.4 Varningar och försiktighet

Administrering av glukokortikoider kan leda till binjurebarksvikt, särskilt vid långvarig administrering av höga doser. Plötslig utsättning efter mer än 10 dagars behandling kan leda till försämring eller reaktivering av den underliggande sjukdomen samt till uppkomst av akut binjurebarksvikt/kortisonutsättningssyndrom; därför bör dosen minskas långsamt med en planerad utsättning.

En tillfällig höjning av den dagliga glukokortikoiddosen kan krävas i samband med fysiologiska stresstillstånd (t.ex. olyckor, kirurgi, förlossning).

På grund av immunsuppression kan behandling med Dexacur öka risken för bakterie-, virus-, parasit-, opportunistiska och svampinfektioner. Symtom på en befintlig eller begynnande infektion kan döljas och därmed göra det svårare att ställa diagnos. Latenta infektioner som tuberkulos och hepatit B kan reaktiveras.

Infektioner och vaccinationer

Vaccinering med avdödat vaccin är generellt möjligt. Det bör observeras att kortikosteroider i höga doser kan försämra immunsvaret och därmed vaccinationen.

Specifika virussjukdomar (vattkoppor, mässling) kan bli allvarliga hos patienter som behandlas med kortikosteroider. Denna risk finns särskilt hos patienter med ett försvagat immunförsvar (immunsupprimerade patienter) och som ej haft vattkoppor eller mässlingsinfektion. Om dessa patienter har kontakt med personer med mässling eller vattkoppor under behandling med Dexacur ska förebyggande behandling initieras vid behov.

Patienter med följande tillstånd ska övervakas noggrant:

- akuta virusinfektioner (hepatit B, herpes zoster, herpes simples, vattkoppor, herpeskeratit)
- HBsAg-positiv kronisk-aktiv hepatit
- cirka 8 veckor före och upp till 2 veckor efter vaccination med levande vacciner
- systemiska mykoser och parasitsjukdomar (t.ex. nematoder)
- hos patienter med misstänkt eller bekräftad strongyloidiasis (dvärggrådmaskinfektion), kan behandling med glukokortikoider leda till aktivering och massspridning av parasiter
- poliomyelit
- lymfadenit efter BCG-vaccination
- akuta och kroniska bakterieinfektioner
- om patienten tidigare behandlats för tuberkulos ska läkemedlet endast användas i kombination med tuberkulosbehandling.

Anafylaktiska reaktioner

Allvarliga anafylaktiska reaktioner kan förekomma.

Störningar i magtarmkanalen

På grund av den ökade risken för tarmperforation ska dexametason endast användas om det är absolut nödvändigt och under lämplig övervakning vid tillstånd såsom:

- svår ulcerös kolit med risk för perforation och peritoneal irritation
- divertikulit
- enteroanastomos (omedelbart efter operation).

Hos patienter som behandlas med glukokortikoider i höga doser kan tecken på peritoneal irritation efter gastrointestinal perforation vara obefintliga.

Magsår

Samtidig behandling med läkemedel mot magsår rekommenderas.

Fluorokinoloner och kortikosteroider

Samtidig användning av fluorokinoloner och kortikosteroider ökar risken för senproblem, tendinit och senruptur.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis kan till en början försämrans under behandling med Dexacur.

Kardiovaskulära sjukdomar

Noggrann övervakning krävs om patienten har svår hjärtsvikt eller svårkontrollerad hypertoni som behandlas med blodtrycksläkemedel.

Administrering av dexametason i höga doser kan orsaka bradykardi hos vissa patienter.

Myokardruptur efter nyligen inträffad myokardinfarkt

Baserat på litteraturreporter finns ett samband mellan användningen av kortikosteroider och ruptur i den fria väggen i vänster kammare efter en nyligen inträffad myokardinfarkt. Kortikosteroider ska användas med stor försiktighet hos dessa patienter.

Ögonsjukdomar

Trångvinkelglaukom och öppenvinkelglaukom: oftalmologisk övervakning och lämplig behandling rekommenderas.

Hornhinnesar och hornhinneskador: oftalmologisk övervakning och lämplig behandling rekommenderas.

Diabetes

Glukokortikoider kan framkalla hyperglykemi. Därför bör blodsockernivån kontrolleras regelbundet hos diabetespatienter. En ökad insulininsensitivitet kan krävas vid behandling med kortikosteroider.

Hypotyroidism

Den farmakologiska effekten av glukokortikoider kan öka hos patienter med hypotyroidism och dosminskning kan vara nödvändig.

Psykiska störningar inklusive risk för självmord

Neurologisk och psykiatrisk övervakning av patienten rekommenderas.

Osteoporos

Behandling ska endast ges om det anses nödvändig, och vid behov ges specifik tilläggsbehandling.

Kalium

Vid behandling med dexametason i höga doser krävs kaliumtillskott och saltfattig diet. Kaliumkoncentrationen i plasma bör därför övervakas.

Tumörlyssyndrom

Efter marknadsintroduktion har tumörlyssyndrom rapporterats hos patienter med hematologiska maligniteter efter användning av dexametason ensamt eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Patienter med hög risk för tumörlyssyndrom, t.ex. patienter med hög celldelningsfrekvens, stor tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel ska följas upp noga och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Covid-19

Behandling med systemiska kortikosteroider ska inte avbrytas hos patienter som redan behandlas med systemiska (orala) kortikosteroider av andra skäl (t.ex. patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom), men som inte behöver kompletterande syrgas.

Hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati rapporterades efter systemisk administrering av kortikosteroider, inklusive dexametason, till för tidigt födda spädbarn. I de flesta rapporterade fall var detta reversibelt när behandlingen sattes ut. Hos prematura spädbarn som behandlas systemiskt med dexametason ska diagnostisk utvärdering och övervakning av hjärtats funktion och struktur utföras (avsnitt 4.8).

Feokromocytomrelaterad kris

Feokromocytomrelaterad kris, som kan leda till döden, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider ska endast administreras till patienter med misstänkt eller identifierat feokromocytom efter en noggrann nytta–riskbedömning.

Administrering

Risken för systemiska biverkningar och interaktioner bör alltid beaktas vid lokal administrering.

Intraartikulär administrering

Intraartikulär administrering av glukokortikoider ökar risken för infektion i leden. Upprepad eller långvarig användning av glukokortikoider i vikt bärande leder kan leda till försämring av leden till följd av förslitning och överdriven belastning efter att smärtan och de övriga symtomen avtagit.

Pediatrik population

Tillväxt och utveckling ska övervakas noggrant hos barn eftersom kortikosteroider kan leda till tidig stängning av epifyser.

Prematura nyfödda

Tillgängliga data tyder på långvariga utvecklingsneurologiska biverkningar hos prematura spädbarn med kronisk lungsjukdom som fått tidig behandling (< 96 timmar efter födseln) med initiala doser om 0,25 mg/kg två gånger dagligen.

Äldre patienter

På grund av den ökade risken för osteoporos hos äldre patienter ska nytta-riskförhållandet noggrant övervägas vid administrering av Dexacur.

Övrigt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet bör patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

CYP3A4-inducerare såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin, efedrin, aminoglutetimid, barbiturater, rifabutin och primidon

Dessa läkemedel kan öka kortikosteroiders metaboliska clearance, vilket resulterar i minskade läkemedelskoncentrationer i blodet och minskad farmakologisk effekt. Dosen av dexametason kan därför behöva ökas. Försiktighet bör iaktas vid tolkning av dexametasonhämningstest eftersom dessa interaktioner kan påverka testet.

CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol och itraconazol

Dessa läkemedel kan minska metabolismen av kortikosteroider och därmed öka koncentrationen av dexametason i plasma.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), acetylsalicylsyra och andra salicylater

Risken för gastrointestinala biverkningar, såsom gastrointestinal ulceration eller blödning kan öka vid samtidig användning av dexametason.

Dexametason ökar clearance av salicylater och dosen av salicylater bör därför minskas vid utsättande av steroidbehandling.

Falska negativa resultat vid dexametasonhämningstest har rapporterats hos patienter som behandlats med indometacin. Dessa resultat bör därför tolkas med försiktighet.

Kumarinantikoagulantia

Samtidig kortikosteroidbehandling kan förändra effekten av orala antikoagulantia och dosen av antikoagulantia kan behöva justeras. För att undvika spontan blödning bör protrombintiden kontrolleras ofta hos patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia och kortikosteroider.

Icke-kaliumsparande diuretika

När kortikosteroider administreras samtidigt med icke-kaliumsparande diuretika bör patienterna övervakas noggrant för att förhindra utveckling av hypokalemi.

Antidiabetesmedel

Kortikosteroider kan öka blodets glukosnivå. Dosen av perorala antidiabetesmedel, insulin eller glukokortikoider kan behöva justeras om dessa läkemedel ges samtidigt.

Hjärtglykosider

Patienter som behandlas med dexametason och hjärtglykosider bör övervakas noga, eftersom dessa patienter kan löpa ökad risk för arytmier till följd av hypokalemi.

Östrogener

Östrogener kan hämma metabolismen av dexametason och därigenom öka dess effekt.

Isoniazid

Koncentrationen av isoniazid i plasma kan minska vid samtidig användning av dexametason.

Laboratorievärden

Detta läkemedel kan påverka följande laboratorievärden:

- blod: ökning av kolesterol- och glukosvärden och minskning av kalcium-, kalium- och sköldkörtelhormonvärden.
- urin: ökning av glukosvärden.
- hudtester: tuberkulintest och lapptest för att undersöka allergier.

Saluretika/laxermedel

Utsöndringen av kalium kan intensifieras.

Icke-depolariserande muskelavslappande medel

Muskelavslappning kan förlängas.

Atropin, andra antikolinergika

Vid samtidig användning kan det uppstå ytterligare ökning av det intraokulära trycket.

Klorokin, hydroxiklorokin, meflokin

Det finns en ökad risk för uppkomst av myopatier, kardiomyopati.

Protirelin

Ökningen av TSH vid administrering av protirelin kan reduceras.

Immunsuppressiva substanser

Ökad känslighet för infektioner och eventuell försämring eller manifestering av latenta infektioner.

Fluorokinoloner

Fluorokinoloner kan öka risken för senproblem.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dexametason passerar placentan. Under graviditet, särskilt under den första trimestern, ska dexametason endast ges efter bedömning av nytta och risker. I djurstudier har dexametason observerats orsaka gomspalt. Det finns begränsad mängd data avseende ökad risk för gomspalt hos barn vars mödrar fått glukokortikoider under graviditetens första trimester.

Fosteravvikelser kan inte uteslutas vid långvarig användning av glukokortikoider under graviditet. Om modern behandlas med glukokortikoider i slutet av graviditeten finns en risk för atrofi av binjurebarken hos fostret vilket kan kräva ersättningsbehandling hos det nyfödda barnet.

Ersättningsbehandlingen bör minskas gradvis. Studier har visat en ökad risk för neonatal hypoglykemi efter prenatal administrering av en kort kur med kortikosteroider, inklusive dexametason, till kvinnor som riskerar att föda under den sena prematura perioden.

Amning

Dexametason utsöndras i bröstmjölk. Effekterna av dexametason på det nyfödda barnet är inte kända. Det rekommenderas dock att Dexacur förskrivs under amning endast om det är absolut nödvändigt. Om patienten förskrivs höga doser av dexametason bör amningen avslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dexacur har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Det finns ingen modern klinisk dokumentation för det här läkemedlet som kan utgöra grunden för utvärdering av biverkningsfrekvensen. Frånsett ersättningsbehandling, innebär behandling med kortikosteroider alltid en överdos jämfört med det fysiologiska tillståndet. Biverkningar av farmakologiska doser av kortikosteroider är en naturlig konsekvens av den framträdande kortikoideffekten. Biverkningar beror på dosen, doseringsintervallet, behandlingsperioden och den individuella känsligheten.

	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Ökad infektionskänslighet			
Endokrina systemet	Binjurebarks-suppression, Cushing-liknande symtom, tillväxthämning hos barn, diabetes mellitus, ökad blodsockernivå			Menstruationsstörningar
Metabolism och nutrition	Negativ kvävebalans	Hypokalemi, natriumretention		Vätskeretention, hypokalemisk alkalos, minskad kolhydrattolerans
Psykiska störningar	Psykiska störningar från eufori, insomni, humörsvängningar, depression till psykoser			
Centrala och perifera nervsystemet			Ökat intrakranialt tryck	Kramper, vertigo, huvudvärk
Ögon		Ökat intraokulärt tryck, glaukom, grå starr, exoftalmus		Korioretinopati, dimsyn (se också avsnitt 4.4.)
Hjärtat	Bradykardi	Hjärtinkompensation, hypertension		Myokardruptur efter nyligen genomgången myokardinfarkt, hypertrofisk kardiomyopati hos för tidigt födda spädbarn (se avsnitt 4.4).
Blodkärl		Trombos		Tromboembolism

Magtarmkanalen		Magtarmproble m såsom illamående, magsår		Hemorragisk tarmperforation, ulcererande esofagit, pankreatit, utspänd buk
Hud och subkutan vävnad	Akne, hirsutism	Hudatropi, försämrad sårhäkning, nedsatt reaktion vid hudtester, hudreaktioner såsom allergisk dermatit, urtikaria, angioneurotiskt ödem		Petekier, erytem, ekkymos, hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelatrofi, osteoporos		Aseptisk bennekros, sen- bristning	Proximal myopati, kotfrakturer och frakturer i långa rörben
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Överkänslighets- reaktioner, ödem, ökad aptit, viktökning		Sjukdomskänsla

Förekomsten av förutsägbara biverkningar, inklusive hypotalamus-hypofys binjurebarkssuppression, (orsakar hämning av ACTH och kortisol), korrelerar med behandlingstiden, dosen och tidpunkten för administreringen.

Diabetes mellitus kan försämrats och latent diabetes kan yttras.

Immunsystemet kan hämmas och därmed ökar risken för infektioner. Infektioner kan aktiveras, t.ex. tuberkulos.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Toxicitet och symtom: Akut toxicitet, också med höga doser, ger generellt inga kliniska problem. En akut överdos kan möjligen förvärra sedan tidigare existerande tillstånd så som ulcus, elektrolytstörningar, infektioner och ödem. De flesta reaktioner är neuropsykiatriska, men kramper och anafylaxi har observerats. Upprepade höga doser av metylprednisolon har gett levernekros och ökning av mängden amylas. Bradyarytmier, ventrikulära arytmier och hjärtstopp har observerats vid intravenös administrering av höga doser av metylprednisolon och dexametason.

Behandling: Symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB02

Dexacur innehåller dexametason, en syntetisk kortikosteroid med huvudsaklig glukokortikoid effekt. Substansen har en antiallergisk, antiinflammatorisk och immunsuppressiv effekt.

Följande information om ekvivalenter underlättar byte till dexametason från en annan glukokortikoid: Milligram för milligram är dexametason ungefär ekvivalent med betametason, 4-6 gånger mer potent än metylprednisolon och triamcinolon, 6-8 gånger mer potent än prednison och prednisolon, 25-30 gånger mer potent än hydrokortison och ungefär 30 gånger mer potent än kortison.

Effekten på elektrolytbalansen är obetydlig med praktiskt taget ingen natrium- eller vätskeretention. Effekten på hypofysen är hög.

RECOVERY-studien (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY)⁴ är en prövarinitierad, individuellt randomiserad, kontrollerad, öppen, adaptiv plattformstudie för att utvärdera effekten av möjliga behandlingar för sjukhusinlagda covid-19-patienter.

Studien utfördes på 176 sjukhus i Storbritannien.

6425 patienter randomiserades och fick endera dexametason (2104 patienter) eller enbart standardbehandling (4321 patienter). 89 % av patienterna hade laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion.

Vid randomisering erhöll 16 % av patienterna invasiv mekanisk ventilation eller extrakorporeal membransyresättning (ECMO), 60 % fick enbart syrgasbehandling (med eller utan icke-invasiv ventilatorbehandling) och 24 % fick ingen av behandlingarna ovan.

Patienternas medelålder var 66,1±15,7 år. 36 % av patienterna var kvinnor. 24 % av patienterna hade en historik av diabetes, 27 % av hjärtsjukdom, 21 % av kronisk lungsjukdom.

Primär endpoint

Dödligheten vid 28 dagar var signifikant lägre i dexametasongruppen jämfört med gruppen som fick standardbehandling, dödsfall rapporterades hos 482 av 2104 patienter (22,9 %) jämfört med hos 1110 av 4321 patienter (25,7 %) (frekvenskvot, 0,83; 95 % konfidensintervall [KI], 0,75 till 0,93; $p < 0,001$).

I dexametasongruppen var incidensen av dödsfall lägre än hos gruppen som fick standardbehandling för de patienter i dexametasongruppen som fick invasiv mekanisk ventilation (29,3 % vs. 41,4 %; frekvenskvot, 0,64; 95 % KI, 0,51 till 0,81) samt hos de som fick syrgasbehandling utan invasiv mekanisk ventilation) (23,3 % vs. 26,2 %; frekvenskvot, 0,82; 95 % KI, 0,72 till 0,94).

Det sågs ingen tydlig effekt av dexametason hos patienter som inte fick något respiratoriskt stöd vid randomisering (17,8 % vs. 14,0 %; frekvenskvot, 1,19; 95 % KI, 0,91 till 1,55).

Sekundära endpoints

Patienterna i dexametasongruppen hade kortare sjukhusinläggning än de i gruppen som fick standardbehandling (median, 12 dagar vs. 13 dagar) samt större sannolikhet att vara vid liv och skrivas ut inom 28 dagar (frekvenskvot, 1,10; 95 % KI, 1,03 till 1,17).

⁴ www.recoverytrial.net

I linje med den primära endpointen sågs den största effekten på utskrivning inom 28 dagar hos patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering (frekvenskvot, 1,48; 95 % KI 1,16, 1,90), följt av patienter som fick enbart syrgasbehandling (frekvenskvot, 1,15; 95 % KI 1,06-1,24). Hos patienter som inte fick syrgasbehandling sågs ingen fördelaktig effekt (frekvenskvot, 0,96; 95 % KI 0,85-1,08).

Resultat	Dexametason (N = 2104)	Standardbehandling (N = 4321)	Frekvens- eller riskkvot (95% CI) *
<i>antal/totalt antal patienter (%)</i>			
Primärt resultat			
Dödlighet vid 28 dagar	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundära resultat			
Utskrivning från sjukhus inom 28 dagar	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invasiv mekanisk ventilation eller död†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invasiv mekanisk ventilation	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Död	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

* Frekvenskvoten har åldersjusterats avseende resultat för 28-dagarsmortaliteten samt sjukhusutskrivning. Riskkvoten har åldersjusterats avseende resultat för behandling med Invasiv mekanisk ventilation eller död samt dess undergrupper.

† Patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering är exkluderade från denna kategori.

Säkerhet

Fyra allvarliga biverkningar (Serious Adverse Events (SAEs)) var relaterade till studiebehandlingen: två allvarliga biverkningar avseende hyperglykemi, en allvarlig biverkning avseende steroidinducerad psykos, och en allvarlig biverkning avseende blödning från övre mag-tarmkanalen. Samtliga biverkningar upphörde.

Undergruppanalyser

Effekten av administrering av DEXAMETASON på 28-dagarsmortaliteten, fördelat på ålder samt respiratoriskt stöd vid tidpunkten för randomisering⁵.

	Dexametason	Standardbehandling		RR (95 % CI)
Ingen syrgas ($\chi^2=0,70$; $p=0,40$)				
<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	%	92/348 (26,4 %)		1,06 (0,76-1,49)
Subtotal	54/190 (28,4 %)	145/1034 (14,0 %)		1,19 (0,91-1,55)
Enbart syrgas ($\chi^2=2,54$; $p=0,11$)				
<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	%	311/600 (51,8 %)	0,85 (0,70-1,04)	
Subtotal	141/298 (47,3 %)	682/2604 (26,2 %)	0,82 (0,72-0,94)	
Mekanisk ventilation ($\chi^2=0,28$; $p=0,60$)				
<70	66/269 (24,5 %)	217/569 (38,1 %)	0,61 (0,46-0,81)	
≥70 <80	%	58/104 (55,8 %)	0,85 (0,53-1,34)	
≥80	26/49 (53,1 %)	8/10 (80,0 %)	0,39 (0,10-1,47)	
Subtotal	3/6 (50,0 %)	283/683 (41,4 %)	0,64 (0,51-0,81)	

⁵ (källa: 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>)

Samtliga deltagare	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)		0,83 (0,75-0,93) p <0,001
			Dexametason bättre	Standardbehandling bättre

Effekten av administrering av DEXAMETASON på 28-dagarsmortaliteten, fördelat på respiratoriskt stöd vid tidpunkten för randomisering samt förekomst av kronisk sjukdom i anamnesen⁶.

	Dexametason	Standardbehandling		RR (95 % CI)
Ingen syrgas ($\chi_1^2= 0,08$; $p=0,78$)				
Tidigare sjukdom	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)		1,22 (0,89–1,66)
Ingen tidigare sjukdom	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)
Enbart syrgas ($\chi_1^2= 2,05$; $p=0,15$)				
Tidigare sjukdom	221/702 (31,5 %)	481/1473 (32,7 %)		0,88 (0,75–1,03)
Ingen tidigare sjukdom	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 ventilation ($\chi_1^2= 1,52$; $p=0,22$)				
Tidigare sjukdom	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)		0,75 (0,54–1,02)
Ingen tidigare sjukdom	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)
Samtliga deltagare	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)		0,83 (0,75-0,93) p <0,001
			Dexametason bättre	Standardbehandling bättre

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös injektion av dexametasonfosfat sker hydrolys av estern mycket snabbt. Hos människa uppnås maximala serumkoncentrationer av den fria alkoholformen av dexametason inom 10 minuter efter injektion av estern. Totalt 90 % av dexametasonfosfatet omvandlas till fri alkohol. Hos patienter med normal blodcirkulation absorberas dexametasonfosfat snabbt och nästan fullständigt efter intramuskulär administrering. Maximal koncentration av dexametason i serum uppnås 60 minuter efter intramuskulär administrering.

Distribution

Dexametason är till 77 % bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen till albumin. Distributionsvolymen är ungefär 0,75 l/kg.

Eliminering

Plasma halveringstiden för dexametason är 3,5-4,5 timmar. Halveringstiden för den antiinflammatoriska effekten är 36-54 timmar. Dexametason metaboliseras huvudsakligen i levern men också i njuren. Dexametason och dess metaboliter utsöndras i urinen. Efter oral administration utsöndras ungefär 30 % av den totala dosen i urinen som oförändrad dexametason.

⁶ (källa: 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>)

Hos patienter med leversjukdom minskar clearance för dexametason på grund av en minskad metabolism i levern, å andra sidan ökar clearance hos patienter med njursvikt på grund av en ökad metabolism.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

LD50 för dexametason hos möss inom de första 7 dagarna efter en enkel oral administrering är 16 g/kg kroppsvikt och hos råttor 3 g/kg kroppsvikt. Efter en enkel subkutan administrering är LD50 mer än 700 mg/kg kroppsvikt hos möss och ungefär 120 mg/kg kroppsvikt hos råttor inom de första 7 dagarna. Vid observation under 21 dagar minskar dessa nivåer till lägre intervall vilket tolkas som ett resultat av en svår infektion orsakad av hormonrelaterad immunsuppression.

Kronisk toxicitet

Det finns inga data som tyder på kronisk toxicitet hos människor eller djur. Kortikoidrelaterade förgiftningssymtom är inte kända. Långtidsbehandling med doser över 1,5 mg/dag förväntas ge signifikanta biverkningar (se avsnitt 4.8).

Mutagenes och tumörgenererande potential

Tillgängliga data för glukokortikoider visar inga kliniskt relevanta genotoxiska egenskaper.

Reproduktionstoxikologi

I djurstudier observerades gomspalt hos råttor, möss, hamstrar, kaniner, hundar och primater, men inte hos hästar eller får. I vissa fall var dessa avvikelser förknippade med defekter i centrala nervsystemet och hjärtat. Hos primater sågs effekter i hjärnan efter exponering. Dessutom kan intrauterin tillväxt vara fördröjd. Alla dessa effekter har observerats vid höga doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Hydroxietylpropylbetadex
Citronsyra, vattenfri
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Olika typer av inkompatibiliteter har beskrivits för dexametason och de läkemedel som listas nedan. Dexacur ska därför inte blandas med lösningar som innehåller följande läkemedel:

- Amikacin
- Klorpromazin
- Daunorubicin
- Difenhydramin
- Doxapram
- Doxorubicin
- Galliumnitrat
- Glykopyrroloniumbromid
- Hydromorfon
- Idarubicin
- Lorazepam
- Metaraminol
- Ondansetron
- Proklorperazin
- Vankomycin

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter spädning: Kemisk och fysisk stabilitet har påvisats för ett flertal olika lösningar i 48 timmar vid 25 °C, se avsnitt 6.6.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för spädning utesluter risken för mikrobiell kontamination. Om läkemedlet inte används omedelbart, är förvaringstider och förhållanden vid användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsvätskan är förpackad i klara och färglösa ampuller av typ I-glas med 1 ml eller 2 ml. Dexacur finns i förpackningsstorlekarna 3 x 1 ml och 3 x 2 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dexacur är avsett för engångsbruk och oanvänt innehåll ska kasseras omedelbart efter att ampullen öppnats.

Endast klara lösningar ska användas. Använd inte om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar.

Dexacur kan tillsättas till en av följande lösningar:

- glukoslösning (5 %)
- 9 mg/ml natriumkloridlösning (0,9 %)
- Ringers acetatlösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Abboxia AB
Box 50
431 21 Mölndal
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37708

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.6.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.3.2022