

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DexalceX 4 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n ampulli sisältää deksametasoninatriumfosfaattia määrän, joka vastaa 4 mg deksametasonifosfaattia.

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää deksametasoninatriumfosfaattia määrän, joka vastaa 8 mg deksametasonifosfaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää noin 3 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos (inj./inf).

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Liuoksen pH on 7,0–8,5.

Osmolaliteetti 270–310 mOsmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

1. Systeminen käyttö

DexalceX -injektio-/infuusioneste, liuosta varten aloitetaan hätätilanteissa yleensä suurella annoksella:

- Aivoturvotuksen hoito ja ehkäisy aivokasvainten yhteydessä (leikkauksen jälkeen ja röntgensädehoidon jälkeen) ja selkäytimen vammojen jälkeen.
- Anafylaktiseen sokkitilaan (esim. varjoainereaktio) yhdessä adrenaliinin, antihistamiinien ja asianmukaisen volyymikorjauksen kanssa (varoitukset: erilaiset ruiskut).
- Polytraumaattinen sokki / posttraumaattisen akuutin hengitysvajausoireyhtymän ehkäisy.
- Astman vaikeat pahenemisjaksot (vain samanaikaisesti sympatomimeettien kanssa).
- Akuutti vaikea dermatoosi (esim. pemphigus vulgaris, erythroderma).
- Vaikeat verisairaudet (esim. akuutti trombosytopeninen purppura, hemolyyttinen anemia, samanaikaisena lääkityksenä osana leukemian hoitoja).
- Toisen linjan hoitona akuuttiin lisämunuaiskuoren vajaatoimintaan (Addisonin kriisi).

DexalceX -valmistetta käytetään koronavirusinfektion 2019 (COVID-19) hoitoon aikuisille ja nuorille (iältään 12-vuotiaat ja vanhemmat potilaat, jotka painavat vähintään 40 kg), jotka tarvitsevat lisähappihoitoa.

2. Paikallinen käyttö

- Periartikulaarinen ja infiltraatiivinen hoito, esim. jäätynyt olkapää, epikondyliitti, bursiitti, tendovaginiitti, styloidiitti.
- Intra-artikulaarinen injektio, esim. nivelreuma, jos sairaus koskee yksittäisiä niveliä tai systeemiseen hoitoon saatu vaste on riittämätön, nivelreumaan liittyvien tulehdusreaktioiden hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus riippuu patologisten oireiden vaikeusasteesta, potilaan yksilöllisestä vasteesta ja intra-artikulaarisessa käytössä nivelen koosta.

Glukokortikoideja tulee käyttää vain niin pitkään ja niin pienillä annoksilla kuin on ehdottoman välttämätöntä halutun hoitovaikutuksen saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi.

Mikäli yksittäinen hoitokerta edellyttää korkeita annoksia, on harkittava korkeamman pitoisuuden/tilavuuden deksametasonia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä.

1. Systeeminen käyttö

Aivoturvotuksen hoitoon ja ehkäisyyn aivokasvainten yhteydessä (leikkauksen ja röntgensädehoidon jälkeen) ja selkäytimen vammojen jälkeen

Syystä ja vaikeusasteesta riippuen aloitusannos on 8–10 mg (enintään 80 mg) i.v., sen jälkeen 16–24 mg (enintään 48 mg)/vuorokaudessa jaettuna 3–4 (6) kerta-annokseen i.v. annettuna 4–8 vuorokauden kuluessa. Pitkäkestoisessa hoidossa voi olla välttämätöntä antaa deksametasonifosfaattia pienemmällä annoksella sädehoidon aikana ja leikkauskelvottomien aivotuumorien konservatiivisessa hoidossa.

Anafylaktiseen sokkiin annetaan ensin adrenaliini-injektio i.v., sen jälkeen 40–100 mg (lapsille 40 mg) injektiona i.v., toistetaan tarvittaessa.

Polytraumaattinen sokki / posttraumaattisen akuutin hengitysvajausoireyhtymän ehkäisy

Ensin 40–100 mg (lapsille 40 mg) i.v., ja annos toistetaan 12 tunnin kuluttua, tai kuuden tunnin välein 16–40 mg 2–3 vuorokauden kuluessa.

Astman vaikeisiin pahenemisjaksoihin 8–40 mg i.v. mahdollisimman pian; tarvittaessa 8 mg:n injektion voi toistaa neljän tunnin välein.

Akuuttiin vaikeaan dermatoosiin ja vaikeisiin verisairauksiin hoito aloitetaan annoksella 20–40 mg deksametasonifosfaattia i.v., ja sen jälkeen hoitoa jatketaan tapauksen vaikeudesta riippuen samalla päivittäisellä annostuksella tai pienemmillä annoksilla muutaman ensimmäisen päivän ajan, ja sen jälkeen vaihdetaan suun kautta otettavaan hoitoon.

Akuuttiin lisämunuaiskuoren vajaatoimintaan (Addisonin kriisi) hoito aloitetaan annoksella 4–8 mg deksametasonifosfaattia i.v.

COVID-19-taudin hoitoon

Aikuiset potilaat: 6 mg i.v. kerran vuorokaudessa enintään 10 vuorokauden ajan.

Iäkkäät potilaat, munuaisten vajaatoiminta, maksan vajaatoiminta (pienellä annoksella [6 mg päivittäin] ja lyhytkestoinen hoito): Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat Nuorille (vähintään 12-vuotiaille, jotka painavat vähintään 40 kg) suositeltu annos on 6 mg i.v. kerran vuorokaudessa enintään 10 päivän ajan.

Hoidon keston tulee perustua kliiniseen vasteeseen ja potilaan yksilöllisiin tarpeisiin.

2. Paikallinen käyttö

Paikallisessa hoidossa infiltraationa, periartikulaarisesti ja intra-artikulaarisesti ehdottoman aseptisissä olosuhteissa annetaan 4–8 mg:n injektio deksametasonifosfaattia. Pieneen niveleen injisoitaessa riittää 2 mg deksametasonifosfaattia. Sairauden vaikeusasteesta riippuen tulee tehdä enintään 3–4 infiltraatiota tai 3–4 injektiota yhtä niveltä kohden. Injektioiden antovälin on oltava vähintään 3–4 viikkoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. myös kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen, jos potilaalla on vaikea maksasairaus (ks. myös kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Enintään 14-vuotiaiden lasten pitkäkestoisessa hoidossa tulee pitää neljän päivän hoitotauko (tautettu hoito) jokaisen kolme päivää kestävästä hoitokuurin jälkeen kasvuhäiriöiden riskin vuoksi.

Antotapa

Laskimoon, lihakseen, niveleen tai paikallisesti (infiltraationa).

DexalceX -injektio-/infuusioneste, liuos annetaan akuuteissa sairauksissa yleensä hitaasti (2–3 minuutin kuluessa) laskimoon joko injektiona tai infuusiona. Se voidaan kuitenkin antaa myös lihakseen (vain poikkeustapauksissa), paikallisena infiltraationa tai intra-artikulaarisesti.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Systeminen sieni-infektio; systeminen infektio, ellei käytössä ole spesifistä infektiolääkitystä.

Nivelen sisään annettava injektio on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- infektiot hoidettavassa nivelessä tai hyvin lähellä sitä;
- bakteeriartriitti;
- hoidettavan nivelen epävakaumus;
- verenvuototaipumus (spontaani tai antikoagulanttien aiheuttama);
- periartikulaarinen kalsifikaatio;
- avaskulaarinen osteonekroosi;
- jännerepeämä;
- Charcot'n nivel.

Infiltraatio ilman sairauden aiheuttajaan vaikuttavaa lisähoitoa on vasta-aiheista, jos antoalueella on infektoita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta

Lääkityksen äkillinen lopettaminen yli 10 päivää kestäneen hoidon jälkeen saattaa aiheuttaa akuutin lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan, minkä takia lääkitys on lopetettava asteittain, mikäli se on suunnitella. Annoksesta ja hoidon kestosta riippuen glukokortikoidihoidon aiheuttama lisämunuaiskuoren vajaatoiminta voi jatkua vielä useita kuukausia ja yksittäisissä tapauksissa jopa yli vuoden hoidon lopettamisesta.

Tilapäinen annoksen nostaminen voi olla tarpeen, jos deksametasonifosfaattihoidon aikana ilmenee erityisiä fysiologisia stressitilanteita (esim. tapaturma, leikkaus, synnytys). Glukokortikoidien anto voi olla välttämätöntä fysiologisen stressin tilanteissa myös silloin, jos lisämunuaiskuoren vajaatoiminta jatkuu hoidon päättymisen jälkeen.

Bakteeri-, virus-, sieni-, lois- ja opportunisti-infektioiden riski

Deksametasonifosfaattihoido voi lisätä bakteeri-, virus-, sieni-, lois- ja opportunisti-infektioiden riskiä sen immunosuppressiivisen vaikutuksen vuoksi.

Olemassa olevan tai kehittyvän infektion oireet voivat peittyä, mikä vaikeuttaa diagnosoimista. Erityistä

varovaisuutta on noudatettava akuuteissa virusinfektioissa (hepatiitti B, vyöruusu, yskänrokko, vesirokko, sarveiskalvon herpes). Akuuteissa ja kroonisissa bakteeri-infektioissa on käytettävä kyseisille bakteereille tarkoitettuja antibiootteja.

Latentit infektiot, kuten tuberkuloosi ja hepatiitti B, voivat aktivoitua uudelleen. Tuberkuloosin sairastaneille potilaille deksametasonia tulee käyttää vain yhdessä tuberkuloostaattisen estolääkityksen kanssa.

Systeemisissä mykoositapauksissa on käytettävä samanaikaisesti sienilääkehoitoa.

Tietyissä loissairauksissa (amebainfektio, sukkulamadot) on käytettävä samanaikaisesti loislääkehoitoa.

Potilailla, joilla tiedetään tai epäillään olevan kihomatoinfektio, glukokortikoidit voivat saada ne aktivoitumaan ja lisääntymään.

Kortikosteroidien samanaikainen käyttö

Systeemisiä kortikosteroideja ei pidä keskeyttää potilailla, jotka ovat jo saaneet hoitoa systeemisillä (suun kautta otettavilla) kortikosteroideilla muista syistä (esim. kroonista keuhkohtaumatautia sairastavat) mutta jotka eivät tarvitse lisähappea.

Feokromosytoomakriisi

Feokromosytoomakriisiä, joka voi johtaa kuolemaan, on raportoitu systeemisten kortikosteroidien annon jälkeen. Kortikosteroideja tulee antaa potilaille, joilla epäillään olevan tai on tunnistettu feokromosytooma, vasta asianmukaisen riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava seuraavissa tilanteissa:

- Noin 8 viikkoa ennen ja 2 viikon aikana sen jälkeen, kun potilas on saanut ennaltaehkäisevän rokotuksen eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla: Virusinfektioiden kulku voi olla erityisen vaikea potilailla, jotka ovat saaneet deksametasonihoitoa. Riski on erityisen suuri immuunipuutteisilla (immunosuppressoiduilla) lapsilla sekä henkilöillä, jotka eivät ole vielä sairastaneet tuhkarokkoa tai vesirokkoa. Jos tällaiset henkilöt altistuvat deksametasonihoidon aikana henkilöille, joilla on tuhkarokko- tai vesirokkoinfektio, heidän tulee konsultoida välittömästi lääkäriä, joka voi tarvittaessa antaa estohoitoa. Ks. myös jäljempänä kohta Rokotukset.
- Osteoporoosi: Annoksesta ja hoidon kestosta riippuen negatiivinen vaikutus kalsiumin metaboliaan on ennakoitavissa; näin ollen suositellaan kalsiumlisän ja D-vitamiinilisän antoa. Lisähoitoa on harkittava potilailla, joilla on olemassa oleva osteoporoosi. Käytä tätä lääkettä vaikeaa osteoporoosia sairastaville vain hengenvaarallisissa tilanteissa tai lyhytkestoisesti. Iäkkäille potilaille tulee tehdä erikseen hyöty-riskiarviointi, ja tarkkaavaisuutta edellytetään haittavaikutusten, kuten osteoporoosin, varalta.
- Diabetes mellitus: kliininen tarkkailu ja diabeteslääkityksen säätäminen
- Psykiatrinen sairaushistoria, mukaan lukien itsemurhan riski (joko aiemmin tai nykyhetkellä): neurologinen tai psykiatrinen tarkkailu voi olla tarpeen.
- Munuaisten vajaatoiminta: samanaikainen tehokas perussairauden hoito ja jatkuva tarkkailu
- Myasthenia gravis: Oireiden pahentuminen kortikosteroidien annon alkuvaiheessa on mahdollista; näin ollen aloitusannos tulee valita huolella ja varoen.

Ruoansulatuselimistö

Potilaille, joilla on maha-suolikanavan haavaumia, samanaikainen hoito ulkuslääkkeillä sekä huolellinen havainnointi (ml. röntgenkuvaus tai gastroskopia) ovat aiheellisia.

Suolen puhkeamisen riskin vuoksi deksametasonifosfaattia saa käyttää seuraavissa tilanteissa vain silloin kun se on selvästi aiheellista, asianmukaiseen tarkkailuun yhdistettynä:

- vaikea haavainen koliitti ja välittömästi uhkaava suolen puhkeaminen;
- absessien muodostuminen tai purulentit infektiot;
- divertikuliitti;
- enteroanastomoosi (heti leikkauksen jälkeen).

Maha-suolikanavan puhkeamisesta johtuvan vatsakalvon ärsytyksen merkit voivat puuttua potilailta, jotka saavat glukokortikoideja korkeina annoksina.

Jännesairauksien riski

Jännesairauksien, jännetulehduksen ja jännerepeämän riski kasvaa, kun käytetään samanaikaisesti suun

kautta fluorokinoloneja ja kortikosteroideja.

Rokotukset

Periaatteessa rokotus inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla on mahdollista. On kuitenkin pidettävä mielessä, että korkeammilla annoksilla immuunivaste ja siten myös rokotuksen lopputulos voi olla heikentynyt.

Anafylaktisten reaktioiden riski

Vaikeita anafylaktisia reaktioita voi ilmetä.

Pitkäkestoinen hoito

Pitkäkestoisessa hoidossa säännölliset lääkärintarkastukset (ml. seurantanäköttestit kolmen kuukauden välein) ovat aiheellisia. Verrattain korkeita annoksia käytettäessä on varmistettava riittävä kaliumin saanti ja natriumrajoitus sekä tarkkailtava veren kaliumpitoisuutta.

Raskaus

Naisten tulee ilmoittaa lääkärille, jos he ovat raskaana tai tulevat raskaaksi.

Kardiovaskulaariset sairaudet

Huolellinen tarkkailu on aiheellista potilaille, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta. Huonosti hoitoon reagoivan hypertension tapauksessa on välttämätöntä yhdistää verenpainelääkitys säännölliseen tarkkailuun. Bradykardiaa voi ilmetä korkeilla deksametasoniannoksilla. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla samanaikainen tehokas perussairauden hoito ja jatkuva tarkkailu on välttämätöntä.

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).

Aivoödeema tai kohonnut kallonsisäinen paine

Kortikosteroideja ei pidä käyttää päävamman tai aivohalvauksen yhteydessä, koska niistä ei todennäköisesti ole hyötyä ja ne voivat jopa olla haitaksi.

Tuumorilyysioireyhtymä

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä tuumorilyysioireyhtymää on havaittu potilailla, joilla on pahanlaatuisia hematologisia sairauksia, sen jälkeen kun deksametasonia on käytetty joko yksinään tai yhdessä solunsalpaajien kanssa. Potilasta tulee tarkkailla huolellisesti ja hoitaa asianmukaisin varotoimin, jos potilaalla on korkea tuumorilyysioireyhtymän riski, esim. jos potilaan sairaus leviää nopeasti, kasvaintaakka on suuri ja jos potilas on hyvin herkkä solunsalpaajille.

Näköhäiriöt

Näköhäiriöitä voi ilmetä kortikosteroidien systeemisen ja paikallisen käytön yhteydessä. Mikäli potilaalla on sellaisia oireita kuten näön sumentumista tai muita näköhäiriöitä, on harkittava potilaan ohjaamista silmälääkärille mahdollisten syiden arviointiin. Syitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joita on raportoitu systeemisten tai paikallisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun potilaalla on ahdaskulma- tai avokulmaglaukooma. Sarveiskalvon haavauma ja vamma edellyttävät silmälääkärin toteuttamaa huolellista tarkkailua ja hoitoa.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille tulee tehdä erikseen hyöty-riskiarviointi, ja tarkkaavaisuutta edellytetään haittavaikutusten, kuten osteoporoosin, varalta.

Pediatriset potilaat

Keskuset: saatavana olevat tiedot viittaavat pitkäkestoisiin haittavaikutuksiin neuronien kehityksessä

varhaisen hoidon jälkeen (< 96 h) keskosilla, joilla on kroonisia keuhkosairauksia, kun annostukset olivat hoidon alussa 0,25 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.

Kasvavia lapsia ja nuoria ei pidä hoitaa deksametasonilla, ellei se ole ehdottoman aiheellista.

Erityisiin antotapoihin liittyvää tietoa

Lihakseen anto

DexalceX -valmistetta tulee antaa lihakseen vain poikkeustapauksissa, seuraavista syistä:

- paikallinen sietokyvyttömyys ja kuduskato (rasvakudos ja lihasatrofia) ovat mahdollisia;
- annostukseen liittyvä epävarmuus: alussa liian suuri annos, myöhemmin riittämätön vaikutus.

Laskimoon

Laskimoon annettaessa deksametasonifosfaatti tulee antaa hitaana injektiona (2–3 minuutin kuluessa), sillä liian nopea anto johtaa todennäköisemmin lyhytkestoisiin sekundaarisiiin vaikutuksiin, kuten epämiellyttävään kihelmöintiin tai parestesiaan, jotka ovat itsessään harmittomia ja voivat kestää enimmillään 3 minuuttia.

Niveleen

Glukokortikoidien nivelensisäinen anto lisää nivelinfektioiden riskiä. Glukokortikoidien pitkittynyt ja toistuva käyttö painoa kannatteleviin niveliin voi aiheuttaa nivelensisäisten rappeumamuutosten pahenemista. Yksi mahdollinen syy siihen on kyseisen nivelen ylikuormittaminen, kivun tai muut oireiden väistyttä.

Paikallinen käyttö

Paikallisessa käytössä tarkkaavaisuus on välttämätöntä mahdollisten systeemisten haittavaikutusten ja yhteisvaikutusten varalta.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 3 mg natriumia per ml liuosta, joka vastaa 0,15 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n natriumia päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Koska tämä lääkevalmiste voidaan laimentaa natriumia sisältävillä liuoksilla (ks. kohta 6.6), ja tämä on otettava huomioon suhteessa kaikkien potilaalle annettavien lähteiden natriumin kokonaismäärään.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Digitalis-glykosidit:	Glykosidien vaikutus voimakkaampi kaliumin puutoksen vuoksi
Salureetit:	Lisääntynyt kaliumin erityis
Diabeteslääkkeet:	Heikentynyt kyky alentaa glukoosipitoisuutta
Kumariinijohdannaiset:	Antikoagulanttien vaikutus heikentynyt tai suurentunut. Annoksen muuttaminen on välttämätöntä samanaikaisessa annossa.
Efedriini:	Kortikosteroidin vaikutus heikentynyt
Rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, barbituraatit, primidoni ja muut lääkevalmisteet, jotka ovat CYP3A4:n induktoreita:	Kortikosteroidin vaikutus heikentynyt
Ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri, kobisistaatti, makrolidi-antibiootit ja muut lääkevalmisteet, jotka ovat CYP3A4:n estäjiä:	Systeemisten haittavaikutusten riski on oletettavasti kohonnut samanaikaisessa hoidossa CYP3A4:n estäjien kanssa, mukaan lukien kobisistaattia sisältävät valmisteet. Tällaisia yhdistelmiä tulee välttää, ellei hyöty ole suurempi kuin kortikosteroideihin liittyvä systeemisten haittavaikutusten suurentunut riski; tässä tapauksessa potilasta tulee tarkkailla systeemisten kortikosteroidivaikutusten varalta.

Kipulääkkeet ja tulehdusta lievittävät lääkkeet / nivelreumalääkkeet (esim. salisylaatit ja indometasiini):	Lisääntynyt haavaumien muodostuminen maha-suolikanavaan ja verenvuotoriski
Estrogeenia sisältävät ehkäisyvalmisteet:	Kortikosteroidin vaikutus heikentynyt
Pratsikvanteli:	Pratsikvantelin pitoisuus veressä voi olla pienentynyt
ACE:n estäjät:	Kohonnut veridyskrasian puhkeamisen riski
Klorokiini, hydroksiklorokiini, meflokiini:	Kohonnut myopatian, kardiomyopatian puhkeamisen riski
Somatropiini:	Somatropiinin vaikutus pienentynyt pitkäkestoisessa annossa
Laksatiivit:	Voimistunut kaliumin poistuminen
Atropiini, muut antikolinergit:	Silmänpaineen lisäkohoamista ei voida poissulkea
Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit:	Lihasselaksaatio voi pitkittyä
Immunosuppressiiviset aineet (siklosporiini):	Kohonnut alttius infektioille ja piilevien infektioiden pahenemiselle tai puhkeamiselle. Siklosporiiniin liittyy lisäksi kohonnut aivoperäisten kohtausten riski.
Bupropioni:	Samanaikainen anto systeemisten kortikosteroidien kanssa voi lisätä kohtausten riskiä
Fluorokinolonit:	Jännesairauksien, jännetulehduksen ja jännerepeämien riski on suurentunut

Vaikutus testimenetelmiin:

Iho voi reagoida heikommin allergiatesteihin.

Protireliini: TSH:n nousu voi olla vähäisempää protireliinia annettaessa.

Jos glukokortikoidihoito annetaan 8 viikkoa ennen tai 2 viikon kuluessa aktiivisen immunisaation jälkeen, vasta-aineita muodostuu oletettavasti heikommin tai niitä ei muodostu lainkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Deksametasoni läpäisee istukan. Raskauden aikana, erityisesti kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, sitä on käytettävä ainoastaan huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen. Dexalce -valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain hengenvaarallisissa tilanteissa. Pitkäkestoisessa hoidossa raskauden aikana fetaalisia kasvuhäiriöitä ei voida poissulkea. Kortikosteroidien anto tiineille eläimille voi aiheuttaa epämuodostumia sikiönkehityksessä, mukaan lukien suulakihalkioita, kohdunsisäistä kasvuvuivettä ja aivojen kasvun ja kehityksen häiriöitä. Ei ole viitteitä siitä, että kortikosteroidit suurentaisivat synnyntäisten poikkeavuuksien, kuten suukihalkion/huulihalkion, ilmaantuvuutta. Ks. kohta 5.3. Jos glukokortikoideja annetaan raskauden loppuvaiheessa, on olemassa riski sikiön lisämunaiskuoren atrofiasta, minkä vuoksi voi olla välttämätöntä antaa vastasyntyneelle asteittain vähennettävää korvaushoitoa. 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

Glukokortikoidit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Tähän mennessä ei ole raportoitu imeväisikäisiin kohdistuvista haitoista. Siitä huolimatta niitä saa käyttää imetyksen aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä. Mikäli korkeammat annokset ovat välttämättömiä sairauden vuoksi, rintaruokinta tulee keskeyttää.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Lyhytkestoisessa deksametasonihoidossa haittavaikutusten riski on vähäinen. Tarkkaavaisuus on kuitenkin välttämätöntä, kun potilaalla on maha-suolikanavan haavaumia (usein stressiin liittyviä), jotka voivat kortikosteroidihoidon seurauksena ilmetä vain vähäisin oirein. Tarkkailu on välttämätöntä myös alentuneen glukoosinsietokyvyn ja alentuneen infektioresistenssin merkkien varalta.

Eryteisesti pitkäaikaishoidossa (yli 2 viikkoa) glukokortikoidien haittavaikutuksia voi ilmetä, ja ne muistuttavat voimistuneen hormonaalisen vaikutuksen vuoksi Cushingin oireyhtymää.

Seuraavia haittavaikutuksia voivat ilmetä, ja ne ovat erittäin riippuvaisia annoksesta ja hoidon kestosta. Sen vuoksi niiden yleisyyttä ei tiedetä (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

Infektiot ja tartunnat

Infektioiden peittyminen, infektioiden puhkeaminen, proliferaatio tai uudelleen aktivoituminen (bakteeri-, virus-, sieni-, lois- ja opportunisti-infektiot), kihomatojen aktivoituminen (ks. kohta 4.4).

Veri ja imukudos

Veridyskrasiat (keskivaikea leukosytoosi, lymfositopenia, eosinopenia, polysytomia).

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyyksireaktiot (esim. eksanteema), vaikeat anafylaktiset reaktiot kuten rytmihäiriöt, bronkospasmit, hypo- tai hypertensio, verenkierron romahtaminen, sydämenpysähdys, immuunijärjestelmän heikkeneminen.

Umpieritys

Cushingin oireyhtymä (esim. kuukasvot, keskivartalolihavuus), lisämunuaiskuoren inaktivaatio tai atrofia.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Natriumin retentio ja siihen liittyvä ödeema, lisääntynyt kaliumin erityis (varoitusta: rytmihäiriöt), painon nousu, alentunut glukoosintoleranssi, diabetes mellitus, lisääntynyt ruokahalu, hyperkolesterolemia ja hypertriglyseridemia.

Psyykkiset häiriöt

Psykoosi, masennus, ärtyisyys, euforia, unihäiriöt, mielialan ailahtelu, ahdistus, mania, hallusinaatiot, itsemurha-ajatukset.

Hermosto

Aivojen valekasvain, latentin epilepsian puhkeaminen ja kohonnut kouristusalttius jo puhjetun epilepsian tapauksessa.

Silmät

Kohonnut silmänpaine (glaukooma), mykiön sameus (kaihi) Sarveiskalvohaavauman oireiden pahentuminen, virus-, sieni- ja bakteerisilmätulehduksen riskin lisääntyminen, sarveiskalvon bakteeritulehduksen riskin lisääntyminen, riippuluomi, mydriaasi, kemoosi, hoitoperäinen kovakalvon perforaatio, korioretinopatia. Hyvin harvinaisissa tapauksissa palautuva eksofthalmus (ks. kohta 4.4).

Sydän

Hypertrofinen kardiomyopatia ennenaikaisesti syntyneillä vauvoilla (ks. kohta 4.4).

Verisuonisto

Hypertensio, kohonnut ateroskleroosin ja tromboosin riski, verisuonten tulehdus (vaskuliitti, myös vieroitusoireena pitkäkestoisen hoidon jälkeen), hiussuonten hauraus.

Ruoansulatuselimistö

Vatsavaivat, vatsan tai pohjukaissuolen haavauman aktivoituminen ja kehittyminen, haimatulehdus (esim.

alkoholismiin vuoksi alttiilla potilailla), maha-suolikanavan verenvuoto, perforaation riski haavaisessa koliitissa.

Iho ja ihonalainen kudος

Venytytsjuovat, ihon ohentuminen (atrofia), pistemäinen ihonalainen verenvuoto (petekia), mustelmat (ekkymoosi), steroidiakne, perioraalinen dermatiitti, telangiektasia, hypertrikoosi, ihon pigmentaatiomuutokset.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Lihashheikkous, lihaskato (atrofia), myopatia, jännesairaudet, jännetulehdus, jännerepeämä, osteoporoosi, aseptinen osteonekroosi, kasvun viive lapsilla, epiduraalinen lipomatoosi.

Sukupuolielimet ja rinnat

Sukupuolihormonien erityshäiriöt (amenorrea, hirsutismi, impotenssi).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Viivästynyt haavojen parantuminen.

Paikallinen käyttö: Paikallinen ärsytys ja merkit sietokyvyttömyydestä ovat mahdollisia (kuumuuden tunne, pitkittynyt kipu), erityisesti silmään käytettäessä. Ihoatrofian ja ihonalaiskudoksen atrofian kehittymistä injektiokohdassa ei voida poissulkea, jos kortikosteroideja ei injisoida huolellisesti niveltilaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Akutteja deksametasonin yliannostustapauksia ei tunneta. Yliannostuksen tapauksessa erityisesti umpieritysjärjestelmään, metaboliaan ja elektrolyyttitasapainoon kohdistuvien haittavaikutusten lisääntyminen (ks. kohta 4.8) on odotettavaa. Tunnettua antidoottia ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät kortikosteroidit, systemisesti käytettävät kortikosteroidit, monopreparaatit, glukokortikoidit, ATC-koodi: H02AB02

Deksametasoni on monofluorinoitu glukokortikoidi, jolla on huomattavia allergian oireita ja tulehdusta lievittäviä ja solukalvoa stabiloivia ominaisuuksia sekä vaikutuksia hiilihydraattien, proteiinien ja lipidien metaboliaan.

Deksametasonin biologinen puoliintumisaika on yli 36 tuntia ja se kuuluu hyvin pitkävaikutteisiin glukokortikoideihin. Sen pitkäkestoisen vaikutuksen vuoksi deksametasoni voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa yliannostuksen, kun sitä annetaan jatkuvasti päivittäin.

Deksametasonin glukokortikoidivaikutus on arviolta 7,5 kertaa voimakkaampi kuin prednisolonilla ja prednisonilla; hydrokortisoniin verrattuna se on 30 kertaa voimakkaampi. Deksametasonilla ei ole

mineralokortikoidisia vaikutuksia.

Glukokortikoidien, kuten deksametasonin, biologinen vaikutus perustuu kortikosteroidisensitiivisten geenien transkription aktivoimiseen. Tulehdusta lievittävät, immunosuppressiiviset ja antiproliferatiiviset vaikutukset perustuvat mm. tulehdusvälittäjäaineiden vähentyneeseen muodostumiseen, vapautumiseen ja aktiivisuuteen ja tulehdussolujen tiettyjen funktioiden ja migraation estämiseen. Lisäksi kortikosteroidit mahdollisesti estävät herkistyneiden T-lymfosyyttien ja makrofagien vaikutuksen kohdesoluihin.

COVID-19-taudin hoito

RECOVERY-tutkimus (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ on tutkijalähtöinen, yksilöllisesti satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, adaptiivinen alustatutkimus, jossa arvioitiin hoitojen vaikutusta sairaalahoidossa oleilla COVID-19-tautia sairastavilla potilailla.

Tutkimus toteutettiin 176 sairaalassa Yhdistyneessä kuningaskunnassa.

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 non-invasiivista ventilaatiohoitoa) ja 24 % ei saanut kumpaakaan hoitoa.

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

Ensisijainen pääte tapahtuma

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

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

Sairaalahoito kesti 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).

¹ www.recoverytrial.net

Tulostapahtumat	Deksametasoni (N=2104)	Tavanomainen hoito (N=4321)	Ilmaantuvuus tiheyksien suhde tai riskisuhde (95 %:n CI) *
	potilaiden lukumäärä / kokonaislukumäärä (%)		
Ensisijainen tulostapahtuma			
Kuolleisuus päivänä 28	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Toissijaiset tulostapahtumat			
Kotiutuminen sairaalasta 28 vrk:n kuluessa	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
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 riskisuhdetta on korjattu iän suhteen.

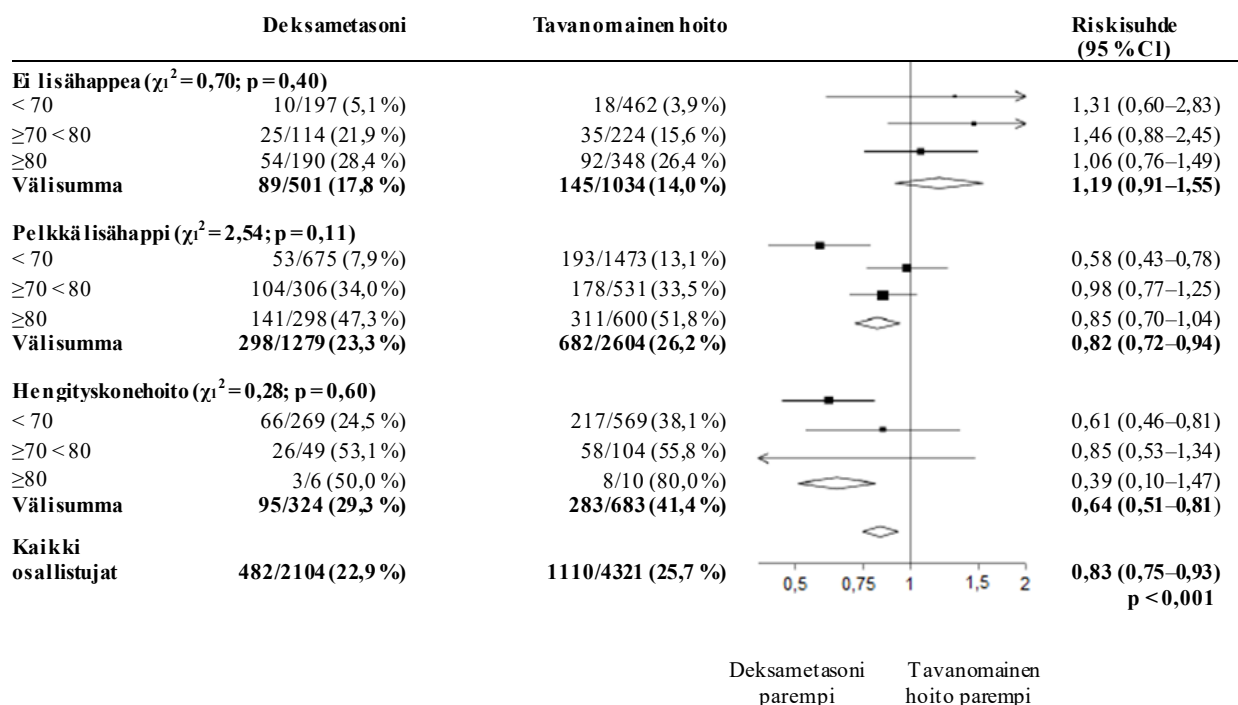
† Kategoriasta on jätetty pois potilaat, jotka saivat satunnaistamishetkellä invasiivista hengityskonehoitoa.

Turvallisuus

Tutkimushoitoon liittyi neljä vakavaa haittatapahtumaa (serious adverse event, SAE): kaksi hyperglykemia tapausta, 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



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

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>)

sairaude n mukaan³

	Deksametasoni	Tavan om ainen hoito	Riskisuhde (95 % CI)
Ei lisähappea ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,78$)			
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)
Välisumma	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)	1,19 (0,91–1,55)
Pelkkä lisähappi ($\chi^2 = 2,05$; $p = 0,15$)			
Aiempi sairaus	221/702 (31,5 %)	481/1473 (32,7%)	0,88 (0,75–1,03)
Ei aiempaa sairautta	77/577 (13,3 %)	201/1131 (17,8 %)	0,70 (0,54–0,91)
Välisumma	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)
Välisumma	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)	0,64 (0,51–0,81)
Kaikki osallistujat	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)	0,83 (0,75–0,93)

$p < 0,001$

0,5 0,75 1 1,5 2

Deksametasoni Tavanomainen
parempi hoito parempi

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Deksametasoni sitoutuu annosriippuvaisesti pääasiassa plasman albumiineihin. Hyvin suurina pitoisuuksina merkittävin fraktio on vapaasti saatavana veressä l. ei proteiineihin sitoutuneena. Hypoalbuminemiassa sitoutumattoman (aktiivisen) kortikosteroidin fraktio suurenee.

Selkäydinnesteen läpäisevyys

Ihmisillä deksametasonin huippupitoisuus selkäydinnesteessä on noin yksi kuudesosa samanaikaisesta pitoisuudesta plasmassa mitattuna neljä tuntia sen jälkeen kun radioaktiivisesti leimattua deksametasonia on annettu laskimoon.

Istukan läpäisevyys

Kuten kaikki glukokortikoidit, deksametasoni voi läpäistä veri-istukkaesteen, mutta toisin kuin muut kortikosteroidit, se ei metaboloidu.

Erittyminen ihmisen rintamaitoon

Tietoja ei ole saatavana deksametasonista. Pieniä määriä glukokortikoideja erittyy ihmisen rintamaitoon. Imeväisen altistus on yleisesti ottaen alle yksi sadasosa siitä määrästä, joka on imettävän äidin elimistössä systeemisesti saatavana. Siitä huolimatta korkeampia annoksia käytettäessä tai pitkäkestoisessa hoidossa imetys tulee lopettaa.

Biotransformaatio

Laskimoon annetun deksametasonifosfaatti-injektion jälkeen esterihydrolyysi tapahtuu nopeasti.

Deksametasonin vapaan alkoholimuodon huippupitoisuus seerumissa saavutetaan ihmisellä 10 minuutin kuluttua.

Se metaboloituu osin konjugoitumalla glukuroni- tai rikkihapon kanssa maksassa, minkä jälkeen se erittyy pääasiassa munuaisten kautta.

Eliminaatio

Aikuisilla deksametasonin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika seerumissa on $4,1 \pm 1,3$ tuntia.

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>)

Deksametasoni eliminoituu enimmäkseen munuaisten kautta virtsaan vapaana deksametasonialkoholina. Munuaisvaurio ei merkittävässä määrin vaikuta deksametasonin eliminaatioon. Vaikeissa maksasairauksissa (esim. hepatiitti, maksakirroosi) sekä raskauden ja estrogeenin annon aikana glukokortikoidien puoliintumisaika on pitkittynyt. Ihmisillä deksametasonifosfaatti erittyy pääasiassa deksametasonina. Molekyylit hydrogenoituvat tai hydroksyloituvat vähäisessä määrin päämetaboliiteiksi 6-hydroksideksametasoniksi ja 20-dihydrodeksametasoniksi. Ihmisillä 30–40 % virtsaan erittyvästä määrästä on sitoutuneena glukuronihappoon tai rikkihappoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Deksametasonin oraalisen kerta-annoksen LD₅₀ (keskimääräinen tappava annos) on seitsemän ensimmäisen vuorokauden aikana hiirellä 16 g/kg ja rotalla yli 3 g/kg. Iho alle annetun kerta-annoksen jälkeen LD₅₀ on seitsemän ensimmäisen vuorokauden aikana hiirellä yli 700 mg/kg ja rotalla noin 120 mg/kg.

Kahdenkymmenen päivän seurannassa on havaittu näiden arvojen pienenemistä, minkä tulkitaan olevan seurausta vaikea-asteisesta infektiosta, jonka syynä on hormoneista johtuva immunosuppressio.

Pitkäaikaistoksisuus

Pitkäaikaistoksisuudesta ihmisellä ja eläimillä ei ole näyttöä. Kortikoideihin liittyviä myrkytysoireita ei tunneta. 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 genotoksiin ominaisuuksiin.

Lisääntymistoksisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kreatiniini
Natriumsitraatti (pH:n säätöön)
Dinatriumedetaatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

Ampullin avaamisen jälkeen: Valmiste on käytettävä heti avaamisen jälkeen.

Kesto aika laimentamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tunnin ajan 25 °C:ssa (valolta suojattuna) ja 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä laimennettu valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävä säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytys ampullin avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Injektioneste on 1 ml:n tai 2 ml:n tyyppin I värittömissä OPC ("one-point cut")-lasiampulleissa. Ampullit on merkitty erivärisillä renkailla.

Ampullit ovat suojakalvojen sisällä. Suojakalvot on pakattu koteloihin.

Pakkauskoot:

3, 10, 25, 50 tai 100 x 1 ml:n ampulli

5, 10, 25, 50 tai 100 x 2 ml:n ampulli

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Valmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Käyttämättä jäänyt osuus on hävitettävä.

Lääkevalmiste tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.

DexalceX -injektio-/infuusioneste, liuos tulee mieluiten antaa suoraan laskimoon annosteltuna tai infuusioletkuun injisoituna. Injektionesteet liuosta varten ovat kuitenkin yhteensopivia seuraavien infuusionesteiden kanssa (250 ml ja 500 ml):

- 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridiliuos
- 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos
- Ringerin liuos.

Yhdessä infuusionesteiden kanssa käytettäessä on huomioitava kyseisten infuusionesteiden valmistajien antamat tiedot yhteensopivuudesta, vasta-aiheista, haittavaikutuksista ja yhteisvaikutuksista.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia

Puh: +371 67083320

Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO

38641

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.02.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.05.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dexalce 4 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 1 ml ampull innehåller dexametasonnatriumfosfat, motsvarande 4 mg dexametasonfosfat.
Varje 2 ml ampull innehåller dexametasonnatriumfosfat, motsvarande 8 mg dexametasonfosfat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml lösning innehåller omkring 3 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning (inj./inf.).
Klar, färglös lösning, fria från synliga partiklar.
Lösningens pH: 7,0-8,5.
Osmolalitet 270-310 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

1. Systemisk användning

Dexalce injektions-/infusionsvätska, lösning används ofta efter följande akutbehandlingar inledda med höga doser:

- Behandling och profylax av cerebralt ödem orsakad av hjärntumör (postoperativt och efter röntgenstrålning) samt efter ryggmärgstrauma.
- Anafylaxi (t.ex. reaktion mot kontrastmedel) i kombination med adrenalin, antihistamin och lämplig volymsättning (varning: blandade sprutor).
- Multitraumatisk chock/profylax av posttraumatisk chocklunga.
- Allvarliga astmaexacerbationer (endast med samtidiga sympatomimetika).
- Akut svår dermatos (t.ex. pemfigus vulgaris, exfoliativ dermatit).
- Allvarliga blodsjukdomar (t.ex. akut trombocytopen purpura, hemolytisk anemi, i kombination med andra läkemedel som en del av leukemibehandling).
- Som andra linjens behandling av akut binjurebarksinsufficiens (addisonkris).

Dexalce är avsett för behandling av coronavirussjukdom 2019 (COVID-19) hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre och som väger minst 40 kg) som behöver syrgasbehandling.

2. Lokal användning

- Periartikulär och infiltrativ behandling, t.ex. vid adhesiv kapsulit i axelled, epikondylit, bursit, tendovaginit, styloidit.
- Intra-artikulär injektion, t.ex. vid reumatoid artrit, om enskilda leder är drabbade eller vid otillräckligt behandlingssvar från systemisk behandling, tillsammans med inflammatoriska reaktioner vid reumatoid artrit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosering beror på de patologiska symtomens svårighetsgrad, patientens individuella behandlingssvar och, vid intra-artikulär användning, ledens storlek.

Glukokortikoider ska endast användas så länge som är absolut nödvändigt för att uppnå och bibehålla önskad effekt, och med lägsta effektiva dos.

Om höga doser är nödvändiga för en enstaka behandling ska användning av läkemedel som innehåller dexametason med högre styrka/volym övervägas.

1. Systemisk användning

För behandling och profylax av cerebralt ödem orsakat av hjärntumör (postoperativt och efter röntgenstrålning) samt efter ryggmärgstrauma

Beroende på orsak och svårighetsgrad är startdosen 8-10 mg (upp till 80 mg) i.v., därefter 16-24 mg (upp till 48 mg)/dag uppdelat på 3-4 (6) engångsdoser i.v. i 4-8 dagar. Långtidsbehandling med dexametasonfosfat i lägre dos kan vara nödvändigt under strålbehandling och vid konservativ behandling av inoperabla hjärntumörer.

Vid **anafylaktisk chock**, först adrenalininjektion i.v., sedan 40-100 mg (barn 40 mg) i.v. injektion, upprepad vid behov.

Multitraumatisk chock / profylax av postraumatisk chocklunga

Initialt 40-100 mg (barn 40 mg) i.v., upprepning av dos efter 12 timmar, eller var 6:e timme 16-40 mg i 2-3 dagar.

Vid **allvarliga astmaexacerbationer**, 8-40 mg i.v. så tidigt som möjligt; vid behov, upprepade injektioner på 8 mg var 4:e timme.

Vid **akut allvarlig dermatos** och **allvarliga blodsjukdomar**, initial behandling med 20-40 mg dexametasonfosfat i.v. och ytterligare behandling beroende på fallets svårighetsgrad med samma dygnsdos eller lägre doser inom de första dagarna och byte till oral behandling.

För behandling av **akut binjurebarksinsufficiens** (addisonkris), initiering av behandling med 4-8 mg dexametasonfosfat i.v.

För behandling av COVID-19

Vuxna patienter: 6 mg i.v., en gång dagligen i upp till 10 dagar.

Äldre, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion (i låg dos (6 mg dagligen) och kort behandlingstid):
Ingen dosjustering är nödvändig.

Pediatrik population: Till pediatrika patienter (ungdomar 12 år och äldre med en kroppsvikt på minst 40 kg) rekommenderas 6 mg i.v., en gång dagligen i upp till 10 dagar.
Behandlingstiden ska styras av kliniskt svar och den enskilda patientens behov.

2. Lokal användning

För lokal infiltrativ, peri- och intra-artikulär behandling under strikt aseptiska förhållanden, injektion av 4 mg eller 8 mg dexametasonfosfat. För injektion i en mindre led är 2 mg dexametasonfosfat tillräckligt. Beroende på sjukdomens svårighetsgrad ska inte mer än 3-4 infiltrationer eller 3-4 injektioner per led genomföras. Intervallet mellan injektionerna bör inte vara mindre än 3-4 veckor.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (se även avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med allvarlig leversjukdom kan dosjustering vara nödvändig (se även avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Hos barn upp till 14 års ålder ska ett 4 dagars behandlingsfritt intervall (intermittent behandling) införas efter varje 3-dagarskur vid långtidsbehandling, på grund av risken för tillväxtstörningar.

Administreringssätt

För intravenös, intramuskulär, intra-artikulär eller lokal användning (infiltration).

Vid akuta sjukdomar ges Dexalcecx injektions-/infusionsvätska, lösning vanligtvis som en långsam (2-3 minuter) intravenös injektion eller infusion. Det kan dock även ges intramuskulärt (endast i undantagsfall), som en lokal infiltration eller intra-artikulärt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Systemisk svampinfektion; systemisk infektion såvida inte särskild antiinfektiv behandling ges.

Intra-artikulära injektioner är kontraindicerade vid:

- infektioner i eller i omedelbar närhet av leden som ska behandlas;
- bakteriell artrit;
- instabilitet i leden som ska behandlas;
- blödningsbenägenhet (spontan eller till följd av antikoagulantia);
- periartikulär förkalkning;
- avaskulär osteonekros;
- senruptur;
- Charcots led.

Infiltration utan ytterligare kausal behandling är kontraindicerad vid infektion i administreringsområdet.

4.4 Varningar och försiktighet

Akut binjurebarksvikt

Abrupt utsättning av behandling som varar längre än 10 dagar kan leda till debut av akut binjurebarksinsufficiens. Dosen ska därför sänkas långsamt om utsättning planeras. Beroende på dos och behandlingstid kan abrytbarksinsufficiens kvarstå i flera månader och, i enskilda fall, i mer än ett år efter utsättning av behandling.

Om särskilda situationer med fysisk stress (t.ex. olycka, kirurgi, barnafödande) inträffar under behandling med dexametasonfosfat kan en tillfällig doshöjning vara nödvändig. Administration av glukokortikoider kan också vara nödvändigt vid situationer med fysisk stress om binjurebarksinsufficiens kvarstår efter avslutad behandling.

Risk för bakterie-, virus-, svamp- eller parasitinfektioner och andra opportunistiska infektioner

På grund av den immunsupprimerande effekten kan behandling med dexametasonfosfat öka risken för bakterie-, virus-, svamp- eller parasitinfektioner och andra opportunistiska infektioner.

Behandlingen kan även dölja symtom på en befintlig eller begynnande infektion och kan därmed göra det svårare att ställa diagnos. Särskild försiktighet är nödvändig vid akuta virusinfektioner (hepatit B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, herpeskeratit). Vid akuta och kroniska bakterieinfektioner ska specifik antibiotikabehandling användas.

Latenta infektioner, såsom tuberkulos eller hepatit B, kan reaktiveras. Hos patienter med tuberkulos i anamnesen ska dexametason endast användas i kombination med tuberkulostatisk profylax. Vid fall av systemiska mykoser ska samtidig behandling med antimykotika användas. Vid fall av vissa parasitsjukdomar (amöbainfektion, nematoder) ska samtidig behandling med parasitmedel användas. Hos patienter med bekräftad eller misstänkt springmaskinfektion kan glukokortikoider leda till aktivering och spridning.

Samtidig användning av kortikosteroider

Systemiska kortikosteroider ska inte sättas ut hos patienter som redan behandlas med systemiska (orala) kortikosteroider av andra orsaker (t.ex. patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom) men som inte behöver syrgasbehandling.

Feokromocytomkris

Feokromocytomkris, vilket kan vara livshotande, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider ska endast administreras till patienter med misstänkt eller konstaterad feokromocytom efter en lämplig nytta–riskbedömning.

Särskilt försiktighet krävs i följande situationer:

- Cirka 8 veckor före och upp till 2 veckor efter profylaktiska vaccinationer med levande vaccin: Virussjukdomens förlopp kan vara särskilt allvarligt hos patienter som behandlats med dexametason. Immunsupprimerade barn samt personer som ännu inte har haft mässling eller vattkoppor löper särskild stor risk. Om sådana personer kommer i kontakt med personer med mässling eller vattkoppor under behandling med dexametason ska de omedelbart rådfråga läkaren som kan inleda förebyggande behandling efter behov. Se även 'Vaccinationer' nedan.
- Osteoporos: Beroende på den använda dosen och behandlingstiden ska en negativ inverkan på kalciummetabolismen förväntas. Därmed är administrering av kalciumtillskott nödvändig och D-vitamin rekommenderas. Ytterligare behandling ska övervägas hos patienter med preexisterande osteoporos. Hos patienter med svår osteoporos ska läkemedlet endast användas vid livshotande situationer eller under korta perioder. Hos äldre patienter ska en särskild nytta-riskbedömning göras och vaksamhet krävs på biverkningar såsom osteoporos.
- Diabetes mellitus: Klinisk övervakning och justering av antidiabetesläkemedel.
- Psykiatrisk anamnes, inklusive självmordsrisk (antigen tidigare eller aktuell): Neurologisk eller psykiatrisk övervakning föreslås.
- Nedsatt njurfunktion: Samtidig effektiv behandling av den underliggande sjukdomen samt fortlöpande monitorering.
- Myastenia gravis: Initial symtomförvärring efter kortikosteroidadministrering är möjlig. Startdosen ska därför väljas noggrant och med försiktighet.

Gastrointestinala sjukdomar

Hos patienter med gastrointestinal ulceration är samtidig behandling med magsårsmedel samt noggrann observation (inklusive röntgenundersökning eller gastroskopi) indicerat.

På grund av risken för intestinal perforation kan dexametasonfosfat användas endast då tydlig indikation föreligger, åtföljt av lämplig övervakning, hos patienter med:

- svår ulcerös kolit med stor risk för perforation;
- abscessbildning eller purulenta infektioner;
- divertikulit;
- intestinal anastomos (omedelbart efter operation).

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

Risk för sensjukdomar

Samtidig administrering av fluorokinoloner och kortikosteroider ökar risken för sensjukdomar, tendinit och senruptur.

Vaccinationer

I princip är vaccinationer med inaktiverade vacciner möjliga. Det ska dock hållas i åtanke att immunsvaret

och därmed vaccinationens resultat kan bli sämre med högre kortikosteroiddoser.

Risk för anafylaktiska reaktioner

Allvarliga anafylaktiska reaktioner kan inträffa.

Långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling är regelbundna medicinska kontroller (inklusive ögonundersökningar var tredje månad) indicerade; vid jämförelsevis höga doser ska försiktighet iaktas för att säkerställa adekvat kaliumintag och begränsat natriumintag, och kaliumnivåer i serum måste övervakas.

Graviditet

Kvinnor ska meddela sin läkare om de är eller blir gravida.

Kardiovaskulära sjukdomar

Noggrann övervakning är indicerad hos patienter med svår hjärtsvikt.

Vid svårkontrollerad hypertension, krävs kombinerad blodtryckssänkande behandling och regelbunden övervakning. Bradykardi kan förekomma med höga dexametasondoser.

Hos patienter med hjärtsvikt är samtidig effektiv behandling av underliggande sjukdom och fortgående övervakning nödvändig.

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).

Cerebralt ödem eller ökat intrakraniellt tryck

Kortikosteroider ska inte användas i samband med skallskada eller stroke eftersom de troligen inte kommer att vara till någon nytta och kan till och med vara skadliga.

Tumörlyssyndrom (TLS)

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.

Synrubbingar

Synrubbingar kan förekomma med systemisk eller topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar ska man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan omfatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati, vilket har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter med trångvinkelglaukom och öppenvinkelglaukom. Vid hornhinnesar och skador på hornhinnan krävs noggrann oftalmisk övervakning.

Äldre patienter

Hos äldre patienter ska en särskild nytta-riskbedömning göras och vaksamhet krävs på biverkningar såsom osteoporos.

Pediatrisk population

Prematura spädbarn: Tillgängliga data tyder på långsiktig påverkan på nervsystemets utveckling efter tidig behandling (< 96 timmar) av prematura spädbarn med kronisk lungsjukdom vid startdoser på 0,25 mg/kg två gånger dagligen.

Växande barn och ungdomar ska inte behandlas såvida det inte är på strikt indikation.

Information angående särskilda administreringsätt

Intramuskulär användning

Dexalcex ska endast administreras intramuskulärt i undantagsfall av följande orsaker:

- lokal intolerans och vävnadsatrofi (fettvävnad och muskelvävnad) är möjliga;
- doseringsosäkerhet: för hög startdos, senare otillräcklig effekt.

Intravenös användning

Med intravenös användning ska dexametasonfosfat injiceras långsamt (2-3 minuter), eftersom för en snabb administrering är mer trolig att orsaka kortvariga sekundära effekter i form av obehagliga stickningar eller parestesi, vilka i sig är ofarliga och varar i upp till 3 minuter.

Intra-artikulär administrering

Intra-artikulär administrering av glukokortikoider ökar risken för infektion i leden. Långvarig eller upprepad användning av glukokortikoider i vikt bärande leder kan leda till att degenerativa förändringar i leden förvärras. En möjlig orsak är överbelastning av den drabbade leden efter tillbakagång av smärta eller övriga symtom.

Lokal användning

Vid lokal användning krävs vaksamhet på eventuella systemiska biverkningar och interaktioner.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller omkring 3 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,15 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Eftersom detta läkemedel kan spädas med natriumhaltiga lösningar (se avsnitt 6.6) och detta bör övervägas i förhållande till det totala natriumet från alla källor som kommer att ges till patienten.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Digitalisglykosider:	Förstärkt glykosideffekt på grund av kaliumbrist
Saluretika:	Ytterligare kaliumutsöndring
Antidiabetika:	Minskad blodglukossänkning
Kumarinderivat:	Ökad eller minskad antikoagulatorisk effekt. Dosjustering är nödvändig vid samtidig administrering.
Efedrin:	Minskad kortikosteroideffekt
Rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater, primidon och andra läkemedel som inducerar CYP3A4:	Minskad kortikosteroideffekt
Ketokonazol, itraconazol, ritonavir, kobicistat, makrolidantibiotika och andra läkemedel som hämmar CYP3A4:	Under samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive produkter innehållande kobicistat kan en ökad risk för systemiska biverkningar förväntas. Sådana kombinationer ska undvikas såvida inte den möjliga nyttan för patienten uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroiderna, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska kortikosteroideffekter.
Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel/antireumatiska medel (t.ex. salicylater och indometacin):	Ökad gastrointestinal sårbildning och ökad blödningsrisk
Preventivmedel innehållande östrogen:	Förhöjd kortikosteroideffekt
Prazikvantel:	Eventuellt minskade nivåer av prazikvantel i blodet
ACE-hämmare:	Ökad risk för debut av bloddyskrasi
Klorokin, hydroxiklorokin, meflokin:	Ökad risk för debut av myopati, kardiomyopati
Somatropin:	Minskad somatropineffekt vid långtidsbehandling
Laxermedel:	Ökad kaliumförlust

Atropin, andra antikolinergika:	Ytterligare ökning i intraokulärt tryck inte uteslutet
Icke-depolariserande muskelavslappande medel:	Muskelavslappning kan bli mer långvarig
Immunhämmande medel (ciklosporin):	Ökad infektionskänslighet och förvärring eller manifestation av latenta infektioner. Med ciklosporin finns en ytterligare ökad risk för cerebrala krampanfall
Bupropion:	Samtidig administrering av systemiska glukokortikoider kan öka risken för krampanfall
Fluorokinoloner:	Ökad risk för sensjukdomar, tendinit och senruptur

Påverkan på diagnostiska tester:

Hudreaktioner vid allergentester kan hämmas.

Protirelin: Reducerad TSH-ökning kan observeras vid administrering av protirelin.

Om glukokortikoider ges 8 veckor före eller upp till 2 veckor efter aktiv immunisering kan en minskad eller utebliven immunisering förväntas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dexametason passerar placentan. Under graviditet, särskilt under den första trimestern, ska dexametason endast användas efter en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet. Dexalce ska endast användas under graviditet i livshotande situationer. Vid långtidsbehandling med glukokortikoider under graviditet kan tillväxtstörningar inte uteslutas. Administrering av kortikosteroider till dräktiga djur kan orsaka fostermissbildningar, inklusive gomspalt, intrauterin tillväxthämning och påverkan på hjärnans tillväxt och utveckling. Det finns inte något som tyder på att kortikosteroider ökar incidensen av medfödda missbildningar, såsom läpp- eller gomspalt hos människa. Se även avsnitt 5.3. Om glukokortikoider ges till modern i slutet av graviditeten finns en risk för atrofi av binjurebarken hos fostret, vilket kan nödvändiggöra en gradvis minskande ersättningsbehandling hos det nyfödda barnet. 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

Glukokortikoider utsöndras i bröstmjölk. Inga skadliga effekter på spädbarnet har hittills rapporterats. Under amning ska dock glukokortikoider endast användas på strikt indikation. Vid behov av högre doser på grund av sjukdomen ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Risken för biverkningar är låg vid korttidsbehandling med dexametason. Man måste dock vara vaksam på gastrointestinala sår (ofta stressrelaterade) vilket, till följd av kortikosteroidbehandlingen, kan ge upphov till ett fåtal symtom, samt tecken på minskad glukostolerans och nedsatt motståndskraft mot infektioner.

Särskild vid långtidsbehandling (längre än cirka 2 veckor) kan biverkningar av glukokortikoider förekomma, vilket, som en kraftig hormonell effekt, liknar Cushings syndrom.

Följande biverkningar, som i hög grad beror på dos och behandlingstid och vars frekvens därmed inte är känd (kan inte beräknas från tillgängliga data), kan förekomma:

Infektioner och infestationer

Maskering av infektioner, manifestation, proliferation eller reaktivering av infektioner (bakterie-, virus-, svamp- eller parasitinfektioner och andra opportunistiska infektioner), aktivering av springmaskinfektion (se avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet

Bloddyskrasi (måttlig leukocytos, lymfocytopeni, eosinopeni, polycytemi).

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner (t.ex. hudutslag), allvarliga anafylaktiska reaktioner såsom arytmier, bronkospasm, hypo- eller hypertension, cirkulationssvikt, hjärtstillestånd, nedsatt immunförsvar.

Endokrina systemet

Cushings syndrom (t.ex. fullmåneansikte, fetma på bålen), inaktivering eller atrofi av binjurebark.

Metabolism och nutrition

Natriumretention med ödembildning, ökad kaliumutsöndring (varning: arytmier), viktökning, minskad glukostolerans, diabetes mellitus, ökad aptit, hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi.

Psykiska störningar

Psykos, depression, irritabilitet, eufori, sömnstörningar, labilitet, ångest, mani, hallucinationer, självmordstankar.

Centrala och perifera nervsystemet

Benign intrakraniell tryckökning (pseudotumor cerebri), manifestation av latent epilepsi och ökad anfällskänslighet i fall av manifest epilepsi.

Ögon

Förhöjt intraokulärt tryck (glaukom), linsopacitet (katarakt). Försämring av symtom i samband med hornhinnesår, ökad förekomst av virus-, svamp- och bakterieinfektioner i ögat, förvärrad bakteriell inflammation i hornhinnan, ptos, mydriasis, kemos, iatrogen perforation av ögonvita, korioretinopati. I mycket sällsynta fall, reversibel exoftalmus (se även avsnitt 4.4).

Hjärtat

Hypertrofisk kardiomyopati hos för tidigt födda spädbarn (se avsnitt 4.4).

Blodkärl

Hypertension, ökad risk för ateroskleros och trombos, kärlinflammation (vaskulit, även som utsättningsymtom efter långtidsbehandling), kapillärskörhet.

Magtarmkanalen

Magbesvär, aktivering och utveckling av magsår eller tolvfingertarmsår, bukspottkörtelinflammation (hos predisponerade patienter, t.ex. på grund av alkoholism), gastrointestinal blödning, risk för perforation vid ulcerös kolit.

Hud och subkutan vävnad

Hudbristningar (striae rubra), hudförtunning (hudatrofi), små blödningar under huden (petekier), blåmärken (ekchymos), steroidakne, perioral dermatit, telangiektasi, hypertrikos, förändrad hudpigmentering.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Muskelsvaghet, muskelsvinn (atrofi), myopati, sensjukdomar, tendonit, senruptur, osteoporos, aseptisk osteonekros, försenad tillväxt hos barn, epidural lipomatos.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Onormal utsöndring av könshormoner (amenorré, hirsutism, impotens).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Fördröjd sårhäkning.

Lokal användning: Lokal irritation och tecken på intolerans är möjliga (värmekänsla, långvarig smärta), särskild vid okulär användning. Utveckling av hudatrofi och subkutan vävnadsatrofi vid injektionsstället kan inte uteslutas om kortikosteroider inte injiceras med försiktighet i ledhålan.

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

Det finns inga kända fall av akut förgiftning med dexametason. Vid överdosering förväntas intensifiering av biverkningar (se avsnitt 4.8), särskilt sådana som är relaterade till det endokrina systemet, metabolism och elektrolytbalansen. Det finns inte känd antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kortikosteroider för systemiskt bruk, kortikosteroider för systemiskt bruk, monopreparationer, glukokortikoider, ATC-kod: H02AB02

Dexametason är en monofluorerad glukokortikoid med uttalade antiallergiska, antiinflammatoriska och membranstabiliserande egenskaper och som även påverkar kolhydrat-, protein- och lipidmetabolismen.

Med en biologisk halveringstid på över 36 timmar tillhör dexametason de mycket långverkande glukokortikoiderna. På grund av dess långa verkningsstid kan dexametason ansamlas och orsaka överdosering när det ges dagligen.

Dexametason har en glukokortikoid effekt cirka 7,5 gånger starkare än prednisolon och prednison och jämfört med hydrokortison är det 30 gånger starkare. Det har ingen mineralokortikoid verkan.

Glukokortikoider såsom dexametason utöver sin biologiska effekt genom att aktivera transkription av kortikosteroid-känsliga gener. De antiinflammatoriska, immunhämmande och antiproliferativa effekterna induceras av faktorer såsom minskad bildning, frisättning och verkan av inflammatoriska mediatorer och genom hämning av inflammatoriska cellers särskilda funktioner och deras vandring. Dessutom motverkar kortikosteroider eventuellt effekten av sensibiliserade T-lymfocyter och makrofager på målceller.

Behandling av COVID-19

RECOVERY-prövningen (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)⁴ är en prövarinitierad, individuellt randomiserad, kontrollerad, öppen prövning med en adaptiv plattform för att utvärdera effekten av möjliga behandlingar hos patienter inlagda på sjukhus med COVID-19.

Prövningen genomfördes vid 176 sjukhus i Förenade kungariket.

⁴ www.recoverytrial.net

6425 patienter randomiserades till att få antingen dexametason (2104 patienter) eller enbart standardbehandling (4321 patienter). 89 % av patienterna hade laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion.

Vid randomisering fick 16 % av patienterna invasiv respiratorbehandling eller extrakorporeal membransyresättning, 60 % fick enbart syrgasbehandling (med eller utan invasiv respiratorbehandling) och 24 % fick ingen av dessa behandlingar.

Patienternas genomsnittliga ålder var 66,1±15,7 år. 36 % av patienterna var kvinnor 24 % av patienterna hade historia av diabetes, 27 % av hjärtsjukdom och 21 % på kronisk lungsjukdom.

Primärt effektmått

Dödlighet efter 28 dagar var signifikant lägre i dexametasongruppen jämfört med gruppen som fick standardbehandling, med dödsfall rapporterade för 482 av 2104 patienter (22,9 %) respektive 1110 av 4321 patienter (25,7 %) (frekvenskvot [rate ratio], 0,83; 95 % konfidensintervall [KI], 0,75 till 0,93; $P < 0,001$).

I dexametasongruppen var dödstalet lägre jämfört med gruppen som fick standardbehandling bland patienter som fick invasiv respiratorbehandling (29,3 % vs. 41,4 %; frekvenskvot, 0,64; 95 % KI, 0,51 till 0,81) och hos de som fick extra syrgas utan invasiv respiratorbehandling (23,3 % vs. 26,2 %; frekvenskvot, 0,82; 95 % KI, 0,72 till 0,94).

Ingen tydlig effekt av dexametason bland patienter som inte fick någon andningshjälp vid randomisering (17,8 % vs. 14,0 %, frekvenskvot, 1,19; 95 % KI, 0,91 till 1,55).

Sekundära effektmått

Patienterna i dexametasongruppen hade kortare sjukhusinläggning än de i gruppen som fick standardbehandling (median, 12 dagar jämfört med 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).

I linje med det primära effektmåttet sågs den största effekten på utskrivning inom 28 dagar bland patienter som fick invasiv respiratorbehandling vid randomisering (frekvenskvot, 1,48; 95 % KI 1,16 till 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)	Frekvenskvot eller riskkvot (95 % KI) *
	<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 respiratorbehandling eller död†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invasiv respiratorbehandling	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)

* Frekvenskvoter har åldersjusterats avseende resultat för 28-dagarsmortalitet samt sjukhusutskrivning. Riskkvoter har åldersjusterats avseende resultat för behandling med invasiv respiratorbehandling eller död samt dess undergrupper.

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

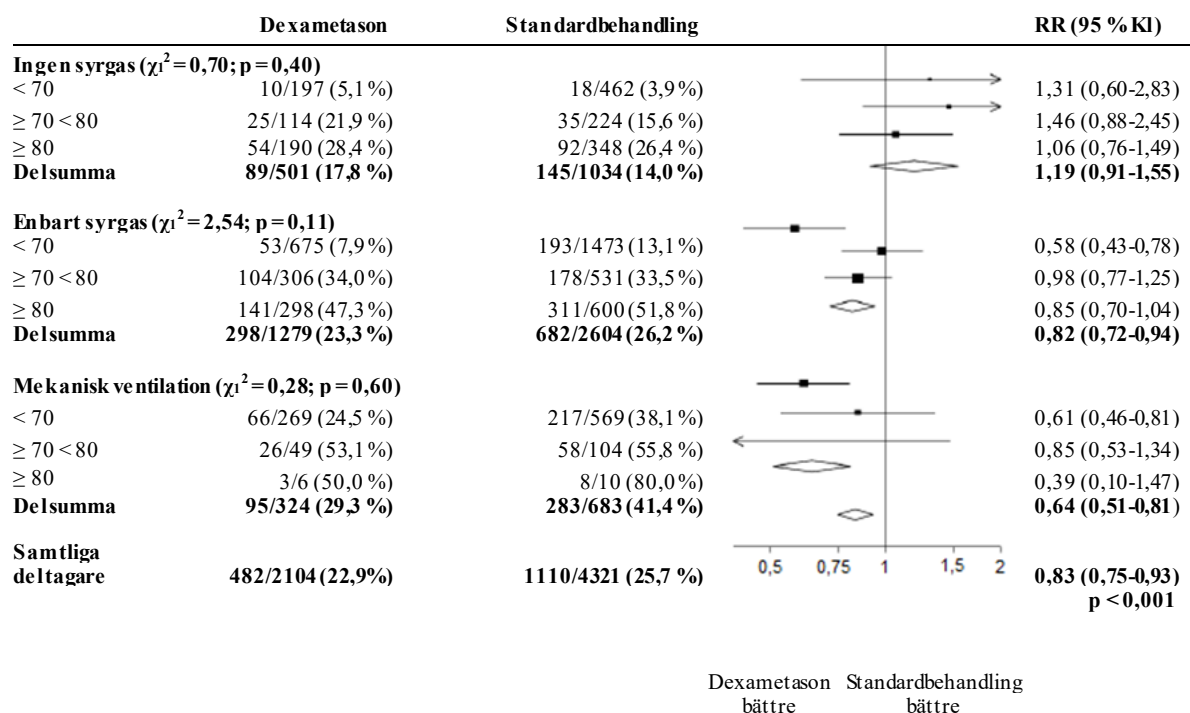
Säkerhet

Fyra allvarliga biverkningar (Serious Adverse Events (SAEs)) var relaterade till studiebehandlingen: två

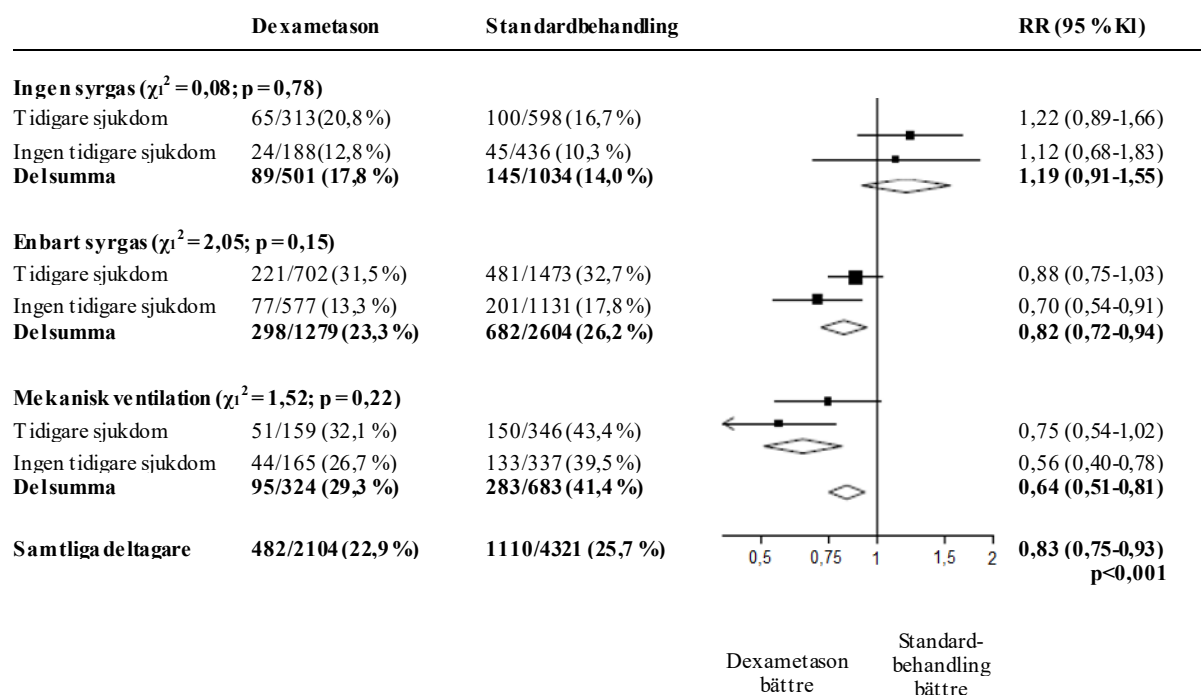
allvarliga biverkningar i form av hyperglykemi, en allvarlig biverkning med steroidinducerad psykos, och en allvarlig biverkning med blödning från övre magtarmkanalen. Samtliga biverkningar upphörde.

Subgruppsanalyser

Effekt av DEXAMETASON på 28-dagars mortalitet, uppdelat efter erhållen andningshjälp vid randomiserings tillfället⁵



Effekt DEXAMETASON på 28-dagars mortalitet, uppdelat efter erhållen andningshjälp vid randomiserings tillfället samt kronisk sjukdom i anamnesen⁶



^{5,6} (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>)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Dexametason är bundet till plasmaprotein, främst till albumin, på ett dosberoende vis. Vid mycket höga koncentrationer är den största fraktionen fritt tillgängligt i blodet, dvs. inte bundet till protein. Vid hypoalbuminemi ökar fraktionen av obunden (aktiv) kortikosteroid.

Genomtränglighet till cerebrospinalvätska (CSF)

Hos människa uppnås maximala koncentrationerna av dexametason i cerebrospinalvätska fyra timmar efter intravenös administrering av radioaktivt märkt dexametason och uppgår till cirka 1/6 av koncentrationen som uppmäts i plasma vid samma tidpunkt.

Överföring till placenta

Liksom alla glukokortikoider kan dexametason passera placentabarriären men, till skillnad mot de flesta andra kortikosteroider, metaboliseras det inte.

Utsöndring i bröstmjolk

Inga data om dexametason finns tillgängliga. Glukokortikoider utsöndras i små mängder bröstmjolk. Spädbarnets exponeringen är i allmänhet mindre än 1/100 av den systematiskt tillgängliga dosen hos den ammande modern. Amning ska dock avbrytas vid användning av högre doser eller vid långtidsbehandling.

Metabolism

Efter intravenös injektion av dexametasonfosfat sker klyvning av estern mycket snabbt. Maximala koncentrationer av den fria alkoholformen av dexametason uppmäts efter 10 minuter. Den metaboliseras delvis genom konjugering med glukuronsyra eller svavelsyra i levern med efterföljande utsöndring främst via njurarna.

Eliminering

Hos vuxna människor är genomsnittlig halveringstid för eliminering av dexametason i serum $4,1 \pm 1,3$ timmar. Dexametason elimineras främst via njurarna i urinen som den fria alkoholformen av dexametason. Njurskada påverkar inte elimineringen av dexametason i någon betydande utsträckning. Vid allvarlig leversjukdom, t.ex. hepatit, levercirros samt under graviditet och östrogenbehandling, förlängs halveringstiden för eliminering av glukokortikoider.

Hos människa utsöndras dexametasonfosfat främst som dexametason. I mindre utsträckning hydrogeneras eller hydroxyleras molekylerna, vilket resulterar i de huvudsakliga metaboliterna hydroxi-6-dexametason och dihydro-20-dexametason. Hos människa är 30-40 % av den mängd som utsöndras i urinen bundet till glukuronsyra eller svavelsyra.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

LD₅₀ för dexametason i mus och råtta inom de första 7 dagarna efter en oral engångsdos är 16 g/kg kroppsvikt respektive 3 g/kg kroppsvikt. Efter en subkutan engångsdos är LD₅₀ i mus mer än 700 mg/kg kroppsvikt och ungefär 120 mg/kg kroppsvikt i råtta inom de första 7 dagarna. Under en period på 21 dagar minskar dessa nivåer, 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. Det finns inga kända kortikoid-inducerade förgiftningar. Långtidsbehandling med doser över 1,5 mg/dag förväntas ge signifikanta biverkningar (se avsnitt 4.8).

Mutagen och karcinogen potential

I studier av glukokortikoider ses inga tecken på kliniskt relevanta genotoxiska egenskaper.

Reproduktionstoxicitet

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

Kreatinin
Natriumcitrat (för pH-justering)
Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

18 månader

Efter ampullens öppnande: Efter öppnande ska läkemedlet användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 48 timmar vid 25 °C (skyddat mot ljus) och vid 2-8 °C. Ur mikrobiologiskt perspektiv ska det utspädda läkemedlet användas direkt. Om den utspädda lösningen inte används direkt är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter ampullens öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsvätskan levereras i 1 ml eller 2 ml ampuller av klart, färglöst typ I-glas med en brytpunkt. Ampullerna är märkta med en särskilt färgkodad ring. Ampullerna är förpackade i inlägg. Inläggen är förpackade i ytterkartonger.

Förpackningsstorlekar:
3, 10, 25, 50 eller 100 ampuller à 1 ml
5, 10, 25, 50 eller 100 ampuller à 2 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Efter öppnande ska läkemedlet användas omgående. Oanvänt innehåll ska kastas.

Läkemedlet ska okulärbesiktigas före användning. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

Dexalcecx injektions-/infusionsvätska, lösning administreras företrädesvis som en direkt intravenös injektion eller som en injektion i infusionsslangen. Injektionsvätskan kan dock blandas med följande infusionslösningar (250 ml och 500 ml):

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

När infusionsvätskor kombineras måste tillverkarens information om respektive infusionslösning, inklusive data om blandbarhet, kontraindikationer, biverkningar och interaktioner, beaktas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

Tfn: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38641

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.02.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.05.2022