

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dexamethasone phosphate Kabi 4 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 4 mg deksametasonifosfaattia (4,37 mg:na deksametasoninatriumfosfaattia, mikä vastaa 3,3 mg:aa deksametasonia).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 1 ml:n ampulli sisältää 3,2 mg natriumia (trinatriumsitraattidihydraattina ja dinatriumedetaattidihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dexamethasone phosphate Kabi 4 mg/ml injektionestettä käytetään seuraavissa tilanteissa:

SYSTEEMINEN KÄYTTÖ

Käyttöaiheet ovat:

Samat kuin oraalisille kortikosteroideille tilanteissa, joissa anto suun kautta ei ole mahdollinen (oksentelu, alentunut tajunnantaso);

Tilat, jotka vaativat nopeaa hoitovaikutusta:

Sokki verenvuodon, trauman tai kirurgian yhteydessä tai septinen sokki

Autoimmuuniset tulehdussairaudet: Lupus erythematosus, dermatomyosiitti, polyarteritis nodosa, trombosytopeeninen purppura, pemphigus vulgaris, nivelreuma.

Allergiat: Akuutti astma, vaikea angioedeema (yhdessä antihistamiinien kanssa), anafylaktinen sokki (adrenaliinin kanssa), uhkaava allograftisiirteen hyljintä.

Infektiot:

Vaikea lavantauti, etenkin jos siihen liittyy tajunnantason heikentymistä, sokki tai kooma.

Valekuristustauti lapsilla.

Dexamethasone phosphate Kabi on tarkoitettu koronaviruksen aiheuttaman taudin (COVID-19) hoitoon aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille, joiden paino on vähintään 40 kg) potilaille, jotka tarvitsevat lisähappihoitoa.

Neurologiset sairaudet: Aivokasvaimen, aivopaiseen tai aivojen toksoplasmoosin aiheuttama aivoturvotus.

Otorinolaryngologia: Kurkunpäästä johtuva dyspnea

Onkologiset sairaudet:

Yhdessä muiden lääkkeiden kanssa oireisen multippelin myelooman, akuutin lymfaattisen leukemian, akuutin lymfoblastileukemian, Hodgkinin taudin ja non-Hodgkin-lymfooman hoitoon Solunsaippajahoidon aiheuttaman oksentelun ehkäisy ja hoito
Metastaattisten leesioiden aiheuttama selkäytimen puristuminen

PAIKALLINEN KÄYTTÖ

Samat käyttöaiheet kuin topikaalisille kortikosteroideille silloin, kun tila edellyttää vahvaa paikallista pitoisuutta. Kun valmistetta määrätään annettavaksi lokoregionaalisina injektioina, infektioiden vaara ja erityisesti bakteerien nopean lisääntymisen riski on otettava huomioon.

Tätä valmistetta käytetään:

Dermatologiset sairaudet: Keloidit

Reumatologiset sairaudet

Periartikulaariset injektiot: jännetulehdus, bursiitti

Pehmytkudosinjektiot: kantapäkipu, rannekanavaoireyhtymä, kämmenen kalvokutistuma (Dupuytrenin kontraktuura).

4.2 Annostus ja antotapa

Huom! Kaikki annokset ilmaistaan milligrammoina deksametasonifosfaattia

Pienintä tehokasta annosta on käytettävä lyhimmän mahdollisen ajan, ja potilasta on seurattava tiheästi, jotta annos saadaan sovituksi taudin aktiivisuuden mukaan (ks. kohta 4.4).

Dexamethasone phosphate Kabi 4 mg/ml injektioneste, liuos, voidaan antaa suoraan lihakseen (i.m.), nivelen sisään tai laskimoon (i.v.), infuusiona laskimoon tai infiltraationa pehmytkudokseen.

SYSTEEMINEN KÄYTTÖ

Anto laskimoon ja lihakseen: Deksametasonin annos lihakseen tai laskimoon annettuna vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan. Yleensä vuorokausiannos on 0,4–24 mg (0,1–6 ml). Hoidon keston vaikuttaa potilaan kliininen vaste, ja heti tilanteen kohennuttua annosta säädetään pienimpään annokseen, jolla haluttu kliininen vaste saadaan ylläpidettyä. Hoitoa lopetettaessa annosta on pienennettävä asteittain siihen saakka, kunnes hoito loppuu kokonaan.

Sokki: Kertainjektio laskimoon annoksella 2–6 mg/kg (0,5–1,5 ml/kg), mikä voidaan toistaa 2–6 tunnin kuluttua, jos sokki jatkuu. Suuriannoksista hoitoa saa jatkaa vain siihen asti, kunnes potilaan tila on vakaa eikä yleensä pidempään kuin 48–72 tuntia. Bolusinjektion jälkeen voidaan antaa jatkuvana laskimoinfuusiona 3 mg/kg (0,75 ml/kg) 24 tunnin ajan. Dexamethasone phosphate Kabi 4 mg/ml injektioneste voidaan laimentaa seuraavilla infuusioliuoksilla: 0,9 % natriumkloridi, 5 % glukoosi tai Ringer-liuos (ks. kohta 6.6).

Aivoturvotus: Aloitusannos on 10 mg (2,5 ml) laskimoon, minkä jälkeen annetaan 4 mg (1,0 ml) lihakseen 6 tunnin välein, kunnes turvotuksen oireet vähenevät (yleensä 12–24 tunnin kuluttua). Annosta pienennetään 2-4 päivän kuluttua, ja hoito lopetetaan vähitellen 5–7 päivän kuluessa. Jos potilaalla on uusiutuvia tai leikkaushoitoon soveltumattomia kasvaimia, ylläpitohoito annoksella 2 mg (0,5 ml) lihakseen tai laskimoon 2–3 kertaa vuorokaudessa voi olla tehokas.

Henkeä uhkaava aivoturvotus:

Suuriannoksinen annostusohjelma (kaikki annokset ilmaistaan milligrammoina deksametasonifosfaattia):

	<u>Aikuiset</u>	<u>Lapset > 35 kg</u>	<u>Lapset < 35 kg</u>
Alkuannos	50 mg (12,5 ml) laskimoon	25 mg (6,25 ml) laskimoon	20 mg (5,0 ml) laskimoon
1. päivä	8 mg (2,0 ml) laskimoon 2 tunnin välein	4 mg (1,0 ml) laskimoon 2 tunnin välein	4 mg (1,0 ml) laskimoon 3 tunnin välein
2. päivä	8 mg (2,0 ml) laskimoon 2 tunnin välein	4 mg (1,0 ml) laskimoon 2 tunnin välein	4 mg (1,0 ml) laskimoon 3 tunnin välein
3. päivä	8 mg (2,0 ml) laskimoon 2 tunnin välein	4 mg (1,0 ml) laskimoon 2 tunnin välein	4 mg (1,0 ml) laskimoon 3 tunnin välein
4. päivä	4 mg (1,0 ml) laskimoon 2 tunnin välein	4 mg (1,0 ml) laskimoon 4 tunnin välein	4 mg (1,0 ml) laskimoon 6 tunnin välein
5.–8. päivä	4 mg (1,0 ml) laskimoon 4 tunnin välein	4 mg (1,0 ml) laskimoon 6 tunnin välein	2 mg (0,5 ml) laskimoon 6 tunnin välein
8. päivän jälkeen	Vähennä: päivittäin 4 mg (1,0 ml)	Vähennä: päivittäin 2 mg (0,5 ml)	Vähennä: päivittäin 1 mg (0,25 ml)

Huom: Deksametasonin antoa laskimoon tai lihakseen käytetään vain akuuteissa sairauksissa tai henkeä uhkaavissa tilanteissa.

Suun kautta tapahtuvaan hoitoon siirrytään mahdollisimman pian.

Koronaviruksen aiheuttaman taudin (COVID-19) hoito:

Aikuisille potilaille 6 mg laskimoon kerran päivässä enintään 10 päivän ajan.

Pediatriset potilaat

Pediatrisille potilaille (vähintään 12-vuotiaille nuorille) suositus on 6 mg/annos laskimoon kerran päivässä enintään 10 päivän ajan.

Hoidon keston pitää perustua kliiniseen vasteeseen ja potilaan yksilölliseen tarpeeseen.

Ikäkkäät potilaat, munuaisten vajaatoiminta, maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa.

PAIKALLINEN KÄYTTÖ

Injektiot nivelen sisään ja pehmytkudokseen

Annos vaihtelee tulehduksen asteen ja hoidettavan alueen koon ja sijainnin mukaan. Injektio voidaan antaa toistuvasti 3–5 vuorokauden välein (esim. limapussiin) tai 2–3 viikon välein (niveliin).

	<u>Injektiokohta</u>	<u>Annos</u>
1.	Suuret nivelet	2 mg – 4 mg (0,5 ml – 1,0 ml)

2.	Pienet nivelet	800 mikrog – 1 mg (0,2 ml – 0,25 ml)
3.	Limapussi (bursa)	2 mg – 3 mg (0,5 ml – 0,75 ml)
4.	Jännetuppi	400 mikrog – 1 mg (0,1 ml – 0,25 ml)
5.	Infiltraatio pehmytkudoksiin	2 mg – 6 mg (0,5 ml – 1,5 ml)
6.	Gangliot	1 mg – 2 mg (0,25 ml – 0,5 ml)

ERITYISET POTILASRYHMÄT

Pediatriset potilaat

Tarvittavat annokset vaihtelevat ja niitä voidaan joutua säätämään yksilöllisten tarpeiden mukaan. Yleensä vuorokausiannos on 200 mikrog/kg – 400 mikrog/kg (0,05 ml/kg – 0,1 ml/kg).

Kortikosteroidit aiheuttavat kasvun hidastumista lapsilla ja nuorilla, mikä voi jäädä pysyväksi. Hoidossa on käytettävä pienintä mahdollista annosta lyhimmän mahdollisen ajan. Hypotalamus-aiivolisäke-lisämunuaisakselia lamaavan ja kasvua viivästyttävän vaikutuksen minimoimiseksi hoitoa saa antaa mahdollisuuksien mukaan vain yhden kerta-annoksen joka toinen päivä.

Lasten kasvua ja kehitystä on seurattava tarkkaan pitkäkestoisen kortikosteroidihoidon aikana.

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden etenkin pitkäkestoinen hoito on suunniteltava huomioiden kortikosteroidien vakavimmat seuraukset iäkkäille. Näitä ovat osteoporoosi, hypertensio, hypokalemia, diabetes, infektioltuus sekä ohut, hauras iho. Tarkka kliininen seuranta on tarpeen mahdollisten kuolemaan johtavien reaktioiden välttämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Henkeä uhkaavia tilanteita lukuun ottamatta kortikosteroidien systeeminen anto on yleensä vasta-aiheista potilaille, joilla on systeeminen infektio (ellei erityistä mikrobilääkitystä käytetä). Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämän valmisteen mukana on annettava pakkausseloste.

Potilaat, joilla on COVID-19: Systeemisten kortikosteroidien käyttöä ei pidä lopettaa, jos potilas saa jo ennestään systeemistä (suun kautta otettavaa) kortikosteroidihoitoa muiden syiden vuoksi (esim. keuhkohtaumataudin hoitoon), mutta ei tarvitse lisähappea.

Potilaita ja/tai heidän hoitajiaan on varoitettava siitä, että mahdollisesti vakavia psyykkisiä haittavaikutuksia saattaa esiintyä käytettäessä systeemisiä steroideja (ks. kohta 4.8). Oireet kehittyvät yleensä muutaman päivän tai viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Riski saattaa olla suurempi suurten annosten / systeemisten altistusten yhteydessä (ks. kohdasta 4.5 lisätietoja niistä farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista, jotka saattavat lisätä haittavaikutusten riskiä), joskaan reaktioiden alkamista, tyyppiä, vaikeusastetta tai kestoja ei voida ennustaa annosten suuruuden perusteella. Useimmat reaktiot häviävät, kun annosta pienennetään tai kun lääkitys lopetetaan, mutta spesifinen hoito voi olla tarpeen. Potilaita / heidän hoitajiaan on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos huolestuttavia psyykkisiä oireita kehittyi, etenkin silloin, jos epäillään masennusta tai itsemurha-ajatuksia. Potilaiden / heidän hoitajiensa on oltava tietoisia myös mahdollisista psyykkisistä häiriöistä, joita voi

esiintyä systeemisten steroidien annoksen pienentämisen / niiden käytön lopettamisen aikana tai välittömästi sen jälkeen, vaikka tällaisia reaktioita on ilmoitettu vain harvoin.

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava silloin, kun systeemisten kortikosteroidien käyttöä harkitaan potilaille, joilla itsellään tai joiden lähisukulaisilla on tai on ollut vakavia mielialahäiriöitä. Niitä ovat esimerkiksi masennus tai kaksisuuntainen mielialahäiriö sekä aikaisemmat steroidien aiheuttamat psykoosit.

Pienintä tehokasta kortikosteroidiannosta on käytettävä tilan pitämiseksi hallinnassa hoidon aikana, ja hoidon keston oltava mahdollisimman lyhyt. Potilaan tiheä seuranta on tarpeen, jotta annos saadaan sovitetuksi sairauden aktiivisuuden mukaan (ks. annostus). Kun annosta on mahdollista pienentää, se tehdään vähitellen. Liian nopea deksametasoniannoksen pienentäminen hoidon kestänyt pitkään voi johtaa akuuttiin lisämunuaisten vajaatoimintaan, verenpaineen laskuun ja kuolemaan.

Vieroitusoireyhtymä on mahdollinen ja siihen kuuluvat kuume, lihas- ja nivelkivut, riniitti, konjunktiviitti, kivuliaat tai kutiavat ihokohymyt ja painonlasku.

Glukokortikoidilama: Lisämunuaiskuoren atrofia kehittyy pitkäaikaishoidossa ja voi jatkua vuosia hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi pitkään kestänyt kortikosteroidihoito on lopetettava vähitellen akuutin lisämunuaisten vajaatoiminnan välttämiseksi, ja annosta pienennetään useiden viikkojen tai kuukausien aikana annoksen ja hoidon keston mukaan. Pitkäaikaishoidon aikana ilmenevä sairaus, trauma tai kirurginen toimenpide vaatii tilapäistä annoksen suurentamista. Jos kortikosteroidihoito on lopetettu sen kestänyt pitkään, se voidaan tällöin joutua aloittamaan tilapäisesti uudestaan.

Feokromosytoomakriisi

Feokromosytoomakriisi voi johtaa kuolemaan, ja sitä on raportoitu systeemisten kortikosteroidien annon jälkeen. Kortikosteroideja saa antaa potilaille, joilla on todettu tai joilla epäillään olevan feokromosytooma, vain asianmukaisen riski-hyötyarvion jälkeen.

Septisen sokin hoidossa kortikosteroidien pitkään jatkuvan käytön tueksi ei ole näyttöä. Niistä voi olla hyötyä hoidon aloituksessa, mutta niillä ei ehkä ole vaikutusta kokonaiselvytyksen kannalta.

Parenteraalista kortikosteroidihoitoa saavilla potilailla on esiintynyt vaikeita anafylaktisia reaktioita, etenkin potilailla, joilla on esiintynyt allergiaa aiemmin. Asianmukaisiin varotoimiin on ryhdyttävä ennen antoa.

On huomattava, että lihakseen annetun injektion jälkeen imeytymisnopeus on hitaampi.

Kortikosteroidien antoon nivelen sisään liittyvä nivelen merkittävästi lisääntynyt tulehdusriski, etenkin injektion kautta välittyvän bakteeri-infektion riski. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, ja kortikosteroidit pitää antaa nivelen sisään aseptisessä ympäristössä. Charcot'n nivelen tyyppisiä artropatioita on raportoitu etenkin toistuvien injektioiden yhteydessä.

Ennen injektion antamista nivelneste on tutkittava septisen prosessin poissulkemiseksi. Selvä kivun lisääntyminen ja paikallinen turvotus, nivelen liikkuvuuden rajoittuminen, kuume ja yleinen

huonovointisuus voivat viitata septiseen artriittiin. Jos tämä komplikaatio ilmenee ja potilaalla todetaan sepsis, on aloitettava asianmukainen mikrobilääkitys.

Potilaita on varoitettava vakavasti ylikuormittamasta niveliä, joissa oireenmukainen paraneminen on saavutettu, mutta joissa tulehdusprosessi on edelleen aktiivinen.

Tulehdusvasteen ja immuunitoiminnan suppressio lisää potilaan infektioalttiutta ja pahentaa infektioiden vaikeusastetta. Kliininen kuva voi olla epätyypillinen ja vakavien infektioiden, kuten sepsiksen ja tuberkuloosin, oireet saattavat peittyä, jolloin tauti saatetaan todeta vasta pitkälle edenneessä vaiheessa.

Vesirokko on erityinen huolenaihe, koska tämä normaalisti vähäinen sairaus voi immunosuppression yhteydessä olla fataali. Jos on epävarmaa, onko potilas (tai lapsen vanhempi) sairastanut aiemmin vesirokon, häntä pitää neuvoa välttämään lähikontaktia vesirokko- ja vyöruusuopotilaiden kanssa. Häntä on myös kehoitettava ottamaan ripeästi yhteys lääkäriin, jos altistus tapahtuu. Passiivinen immunisaatio *varicella zoster*-immunoglobuliinilla on tarpeen, jos ei-immuuni potilas altistuu vesirokolle systeemisen deksametasonihoidon aikana tai 3 kuukauden kuluessa systeemisestä deksametasonihoidosta. Immunoglobuliini pitää antaa 10 päivän kuluessa vesirokkoaltistuksesta. Jos vesirokkodiagnoosi varmistuu, tauti vaatii kiireellistä erikoistason hoitoa. Deksametasonihoitoa ei pidä lopettaa, ja annosta on ehkä suurennettava.

Eläviä rokotteita ei saa antaa henkilöille, joilla on heikentynyt immuunivaste. Vasta-ainevaste muihin rokotteisiin voi vähetä.

Bakteeri-infektioiden NBT-testi (nitrosinitetratsolitesti) voi näyttää vääriä negatiivisia tuloksia.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on jokin seuraavista sairauksista, ja potilaita on seurattava tiheään:

- maksan vajaatoiminta, krooninen munuaisten vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, korkea verenpaine, epilepsia, migreeni
- osteoporoosi, sillä kortikosteroidit lisäävät kalsiumin eritystä; tämä riski koskee erityisesti postmenopausaalisia naisia
- piilevä tuberkuloosi, sillä kortikosteroidit voivat aiheuttaa sen aktivoitumisen uudelleen
- hypotyreoosi tai kirroosi, sillä näillä potilailla vaste kortikosteroideihin on usein korostunut
- piilevä amebatauti, sillä kortikosteroidit voivat aiheuttaa sen aktivoitumisen uudelleen; amebatauti on suljettava pois kaikilta potilailta, joilla on selittämätöntä ripulia tai jotka ovat äskettäin käyneet trooppisissa maissa
- silmäherpes, sillä kortikosteroidit voivat aiheuttaa sarveiskalvon puhkeamisen.

Kortikosteroidien käytössä on noudatettava varovaisuutta myös, jos potilaalla on diabetes mellitus (tai diabetesta suvussa), mielialahäiriö (etenkin aikaisempi steroidipsykoosi), glaukooma (tai glaukoomaa suvussa), peptinen haavauma tai aiempi kortikosteroidien aiheuttama myopatia.

Deksametasonia on käytetty valmisteyhteenvedosta poiketen (off-label) keskosten kroonisen keuhkosairauden hoidossa ja ehkäisyssä. Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu lyhytaikaista hyötyä hengityskoneesta riippuvaisuuden vähentämisessä, mutta ei pitkän aikavälin hyötyä sairaalasta kotiuttamiseen kuluvan ajan lyhentämisessä, kroonisen keuhkosairauden ilmaantuvuudessa tai kuolleisuudessa. Saatavissa olevat tiedot viittaavat pitkäaikaisiin hermoston kehitykseen liittyviin haittavaikutuksiin, kun deksametasonia on annettu varhain (< 96 tunnin sisällä syntymästä) alkuannoksilla 0,25 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa keskosille, joilla on krooninen keuhkosairaus. Viimeaikaiset tutkimukset ovat viitanneet yhteyden keskosten deksametasonin käytön ja CP-oireyhtymän kehittymisen välillä. Tämä

mahdollisen turvallisuusseikan vuoksi hoidon hyöty-riskitasapaino on arvioitava tapauskohtaisesti kunkin potilaan kohdalla.

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).

Verisairauksia sairastavilla potilailla on valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaittu tuumorilyysioireyhtymää (TLS), kun käytössä on ollut pelkkä deksametasoni tai sen lisäksi jokin muu kemoterapeuttinen aine. Potilaita, joilla tuumorilyysioireyhtymän riski on suuri (esim. potilaat, joilla on suuri proliferaatioindeksi, suuri kasvaintaakka ja suuri herkkyys sytotoksisille aineille), on seurattava tarkkaan, ja asianmukaiset varotoimet ovat tarpeen.

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,2 mg natriumia per ml, mikä vastaa 0,16 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Maksaentsyymejä indusoivat lääkeaineet, kuten barbituraatit, efedriini, rifampisiini, rifabutiini, karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni ja aminoglutetimidi, voivat kiihdyttää kortikosteroidien metaboliaa ja siten heikentää farmakologista vaikutusta sekä edellyttää annoksen muuttamista.

Kumariinantikoagulanttien teho voi voimistua samanaikaisen kortikosteroidihoidon aikana, ja veren protrombiiniaikaa tai INR-arvoa on seurattava tarkoin spontaanivuodon välttämiseksi. Kortikosteroidit voivat vaikuttaa glukoositoleranssiin ja diabeteslääkkeiden annosta voidaan joutua suurentamaan (myös insuliinin).

Ruoansulatuskanavan haavaumien ilmaantuvuus suurenee, jos potilas saa samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä ja kortikosteroideja.

Kortikosteroidit suurentavat salisylaattien munuaispuhdistumaa ja steroidien käytön lopettaminen voi aiheuttaa salisylaattimyrkytyksen.

Kortikosteroidit antagonisoivat diureettien vaikutuksia ja voimistavat asetatsolamidin, loop-diureettien, tiatsididiureettien ja karbenoksolonin kaliumarvoja laskevaa vaikutusta.

Hypokalemiaa on tarkkailtava, jos potilas saa kaliumpitoisuuksia alentavia kortikosteroideja sekä diureetteja ja/tai sydänglykosideja. Tämä on erityisen tärkeää sydänglykosideja saavien potilaiden kohdalla, sillä hypokalemia lisää niiden toksisuutta. Kortikosteroidit antagonisoivat myös verenpainelääkkeiden vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kortikosteroidien kyky läpäistä istukka vaihtelee, mutta deksametasoni läpäisee veri-istukkaesteen helposti.

Kortikosteroidien anto tiineille eläimille voi aiheuttaa sikiön kehityshäiriöitä, mukaan lukien suulakihalkioita, sikiön kasvun hidastumista ja vaikutuksia aivojen kasvuun ja kehitykseen. Ei ole näyttöä siitä, että kortikosteroidit suurentaisivat synnynnäisten epämuodostumien, kuten suulakihalkion/huulihaalkion, ilmaantuvuutta ihmisellä. Ks. myös valmisteyhteenvedon kohta 5.3. Pitkäkestoinen tai toistuva raskausaikainen kortikosteroidihoito saattaa kuitenkin suurentaa sikiön

kasvuhidastuman riskiä. Vastasyntyneellä, joka on prenataalikaudella altistunut kortikosteroideille, voi teoriassa esiintyä hypoadrenalismia. Se kuitenkin häviää yleensä itsestään syntymän jälkeen ja on harvoin kliinisesti merkittävää. Kuten muitakin lääkkeitä, kortikosteroideja saa raskausaikana määrätä vain, jos sen hyödyt ylittävät riskit äidille ja lapselle. Jos kortikosteroidien käyttö on välttämätöntä, niitä voi normaaliraskauden aikana antaa potilaalle siten kuin potilas ei olisi raskaana.

Suuria kortikosteroidiannoksia raskauden aikana saaneiden äitien vauvoja on tarkkailtava huolellisesti lisämunuaisten vajaatoiminnan merkkien varalta.

Potilaita, joilla on raskausmyrkytys tai nesteen kertymistä elimistöön, on seurattava tarkkaan.

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

Kortikosteroidit voivat erittyä rintamaitoon, mutta tietoja deksametasonista ei ole saatavilla. Suuria systeemisiä kortikosteroidiannoksia pitkiä ajanjaksoja käyttävien äitien rintaruokinnassa olevilla vauvoilla voi esiintyä jonkinasteista glukokortikoidilamaa. Kasvun hidastumista tai muita haittavaikutuksia voi esiintyä.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu naaraiden hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3). Urosten hedelmällisyyteen liittyviä tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset

Erilaisia psyykkisiä vaikutuksia on raportoitu, kuten mielialahäiriöitä (esim. ärtyisyys, euforia, masentunut ja epävakaa mieliala sekä itsemurha-ajatukset), psykoottisia reaktioita (esim. mania, harhaluulot, hallusinaatiot ja skitsofrenian paheneminen), käytöshäiriöitä, ärtyneisyyttä, ahdistusta, unihäiriöitä ja kognitiivista heikentymistä, kuten sekavuutta ja muistinmenetystä. Vaikutukset ovat yleisiä ja niitä voi esiintyä sekä aikuisilla että lapsilla. Aikuisilla vakavien vaikutusten esiintymistiheys on arviolta 5–6 %. Psyykkisiä vaikutuksia on raportoitu kortikosteroidien käytön lopettamisen yhteydessä; esiintymistiheys on tuntematon. Odotettavissa olevien haittavaikutusten, kuten hypotalamus-aivolisäke-lisämunua isakselin lamaantumisen, ilmaantuvuus korreloi lääkkeen suhteelliseen tehoon, annokseen, antoajankohtaan vuorokaudessa ja hoidon keston (ks. kohta 4.4).

Suuriannoksinen deksametasoninatriumfosfaatti on tarkoitettu lyhytkestoiseen hoitoon ja siksi haittavaikutukset ovat harvinaisia. Peptistä haavaumaa ja bronkospasmeja voi kuitenkin esiintyä.

Yliherkkyyttä lukuun ottamatta seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt systeemisten kortikosteroidien pitkään jatkuvassa käytössä.

Esiintymistiheys on tuntematon: hypertrofinen kardiomyopatia ennenaikaisesti syntyneillä vauvoilla (ks. kohta 4.4).

Endokriiniset ja metaboliset häiriöt: hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin lamaantumisen; Cushingin taudin oireita muistuttava oireyhtymä, hirsutismi ja painonnousu; kasvun hidastuminen vauvoilla, lapsilla ja nuorilla; lisämunuaiskuoren sekundaarisen vasteen puutos, etenkin stressin yhteydessä (esim. leikkaus tai trauma); kuukautisten epäsäännöllisyys ja poisjääminen; heikentynyt glukoositoleranssi ja diabeteslääkityksen tarpeen lisääntyminen; hyperglykemia; negatiivinen proteiini-typpitasapaino ja kalsiumtasapaino; ruokahalun lisääntyminen.

Aineenvaihdunta: elektrolyyttitasapainon häiriöt (natriumin ja nesteen kertyminen elimistöön, turvotus ja hypertensio); typpivaje; hyperglykemia; hypokaleeminen alkaloosi; suurentunut kaliumin ja kalsiumin erityis sekä hypertensio.

Anti-inflammatoriset ja immunosuppressiiviset vaikutukset: suurentunut infektiokerkyisyys ja infektioiden vaikeusasteen paheneminen sekä kliinisten oireiden ja merkkien peittyminen; opportunistiset infektiot; piilevän tuberkuloosin aktivoituminen uudelleen (ks. varoitukset).

Luusto ja lihakset: lihasatrofia, proksimaalinen myopatia, kasvulevyjen enneaikainen sulkeutuminen, osteoporoosi, avaskulaarinen osteonekroosi, lihasheikkous, jännerepeämä, selkäytimen puristuminen ja pitkien luiden murtumat.

Ruoansulatuselimistö: dyspepsia, peptinen haavauma sekä puhkeaminen ja verenvuoto, ruokatorven haavaumat, akuutti haimatulehdus ja kandidiaasi.

Dermatologiset: haavan huono paraneminen; ihon atrofia; mustelmat; hiussuoniluomi ja venytysjuovat; petekiat ja ruhjeet; eryteema; lisääntynyt hikoilu; mahdollinen heikentynyt vaste ihotesteihin; kirvely tai kutina; haavat; allerginen ihotulehdus; nokkosihottuma, kandidiaasi, akne.

Neurologiset: psyykinen häiriö, psykologinen riippuvuus, euforia, masennus, unettomuus, päänsärky, kouristuskohtaukset, huimaus. Epilepsian tai skitsofrenian paheneminen. Aivopaineen nousu ja papilledema lapsilla (aivojen pseudotuumori), yleensä hoidon lopettamisen jälkeen.

Silmät: takakapselin alainen kaihi tai kohonnut silmänpaine voi johtaa glaukoomaan tai toisinaan näköhermovaurioihin; silmän ulkonema ja papilledema; sarveiskalvon tai kovakalvon ohentuminen; virusten tai sienten aiheuttamien silmäsairauksien paheneminen; korioretinopatia, näön hämärtyminen (esiintymistiheys tuntematon, ks. myös kohta 4.4).

Muut: yliherkkyyttä on raportoitu, kuten anafylaksia; näönmenetys kasvojen ja kaulan leesionsisäisen hoidon yhteydessä; hyperpigmentaatio; hypopigmentaatio; ihonalainen ja ihon atrofia; steriili absessi; injektion jälkeinen flare-ilmio (nivelen sisään annetun injektion jälkeen): Charcot'n nivelen tyyppinen artropatia, leukosytoosi, tromboembolia.

Hoidon lopettaminen

Enintään kolme viikkoa kestänyt systeeminen kortikosteroidihoito voidaan lopettaa äkillisesti, mikäli taudin relapsia pidetään epätodennäköisenä. Enintään 6 mg:n deksametasoniannosten korkeintaan 3 viikkoa kestäneen käytön äkillinen lopettaminen todennäköisesti johtaa useimmilla potilailla kliinisesti merkittävään hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin lamaantumiseen. Seuraavissa potilasryhmissä on harkittava systeemisen kortikosteroidihoidon vähittäistä lopettamista, vaikka hoitajakso olisi kestänyt kolme viikkoa tai tätä vähemmän:

- potilaat, jotka ovat saaneet toistuvia systeemisiä kortikosteroidihoitojaksoja, etenkin jos niitä on käytetty yli kolme viikkoa
- potilaat, joille on määrätty lyhyt hoitajakso vuoden kuluessa pitkäaikaisen (kuukausia tai vuosia kestäneen) hoidon päättymisestä
- potilaat, joilla on mahdollisesti muita lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa aiheuttavia tekijöitä kuin eksogeeninen kortikosteroidihoito
- potilaat, jotka saavat yli 6 mg/vrk deksametasoniannoksia vastaavia systeemisiä kortikosteroidiannoksia
- potilaat, jotka ottavat toistuvasti annoksia illalla.

Vieroitusoireet ja merkit: kortikosteroidiannoksen liian nopea pienentäminen pitkään jatkuneen hoidon jälkeen voi aiheuttaa akuuttia lisämunuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota ja kuoleman (ks. kohta 4.4). Myös vieroitusoireyhtymää voi esiintyä. Sen oireita ovat kuume, lihaskipu, nivelkipu, riniitti, sidekalvotulehdus, kivuliaat / kutisevat kyhmyt iholla ja painonlasku.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

Anafylaksia hoidetaan adrenaliinilla ja ylipaineventilaatiolla. Muuta tukihoitoa annetaan potilaan tilan vakauttamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät kortikosteroidit. Glukokortikoidit
ATC-koodi: H02AB02

Kortikosteroidien farmakologia on monimutkainen, ja ne vaikuttavat lähes kaikkiin kehon elinjärjestelmiin. Maksimaalinen farmakologinen aktiivisuus ilmenee veren huippupitoisuuden saavuttamisen jälkeen, mikä viittaa siihen, että useimmat lääkevalmisteen vaikutuksista ovat seurausta entsyymiaktiivisuuden muuttumisesta ennemmin kuin sen suorasta vaikutuksesta.

RECOVERY-tutkimus (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ on tutkijalähtöinen yksilöllisesti satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, adaptatiivinen tutkimus mahdollisten hoitojen vaikutusten arvioimiseksi potilailla, jotka ovat sairaalahoitossa COVID-19-infektion vuoksi.

Tutkimus tehtiin Isossa-Britanniassa 176 sairaalaorganisaatiossa.

Siinä satunnaistettiin 6425 potilasta saamaan joko deksametasonia (2104 potilasta) tai pelkästään tavanomaista hoitoa (4321 potilasta). Potilaista 89 %:lla oli laboratoriossa varmistettu SARS-CoV-2-infektio.

Satunnaistamisen yhteydessä 16 % potilaista sai kajoavaa hengityskonehoitoa tai veren kehonulkoista happeuttamista, 60 % sai pelkästään happea (sekä mahdollisesti kajoamatonta ventilaatiohoitoa) ja 24 % ei saanut mitään näistä.

Potilaiden iän keskiarvo oli 66,1 +/- 15,7 vuotta. Potilaista 36 % oli naisia. Potilaista 24 %:lla oli esitiedoissa diabetes, 27 %:lla sydänsairaus ja 21 %:lla krooninen keuhkosairaus.

Ensisijainen päätte tapahtuma

Kuolleisuus oli 28 päivän kohdalla deksametasoniryhmässä merkittävästi pienempi kuin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä, sillä deksametasoniryhmässä 482 potilaan 2104 potilaasta (22,9 %) raportoitiin kuolleen ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 1110 potilaan 4321 potilaasta (25,7 %) raportoitiin kuolleen (esiintyvyyssuhde 0,83; 95 %:n luottamusväli 0,75–0,93; $p < 0,001$).

Kuolleisuus oli deksametasoniryhmässä pienempi kuin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä, kun potilaat saivat kajoavaa hengityskonehoitoa (29,3 % vs. 41,4 %; esiintyvyyssuhde 0,64; 95 %:n luottamusväli 0,51–0,81) ja kun potilaat saivat lisähapetta ilman kajoavaa hengityskonehoitoa (23,3 % vs. 26,2 %; esiintyvyyssuhde 0,82; 95 %:n luottamusväli 0,72–0,94).

Deksametasonin vaikutus ei ollut selkeä potilailla, jotka eivät saaneet satunnaistamisajankohtana mitään hengitystä tukevaa hoitoa (17,8 % vs. 14,0 %; esiintyvyyssuhde 1,19; 95 %:n luottamusväli 0,91–1,55).

Toissijaiset päätetapahtumat

Deksametasoniryhmässä sairaalahoiton kesto oli lyhyempi kuin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä (mediaani 12 päivää vs. 13 päivää) ja todennäköisyys sairaalasta kotiutumiseen elossa 28 päivän kuluessa oli suurempi (esiintyvyyssuhde 1,10; 95 %:n luottamusväli 1,03–1,17).

Suurin vaikutus sairaalasta kotiutumiseen 28 päivän kuluessa todettiin ensisijaisen päätetapahtuman mukaisesti potilailla, jotka saivat satunnaistamisajankohtana kajoavaa hengityskonehoitoa (esiintyvyyssuhde 1,48; 95 %:n luottamusväli 1,16–1,90), seuraavaksi suurin vaikutus todettiin pelkästään happea saaneilla potilailla (esiintyvyyssuhde 1,15; 95 %:n luottamusväli 1,06–1,24) Potilailla, jotka eivät saaneet happea, ei havaittu hyötyä (esiintyvyyssuhde 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,85–1,08).

Hoitotulos	Deksametasoni (N = 2104)	Tavanomainen hoito (N = 4321)	Esiintyvyyss- tai riskisuhde (95 %:n luottamusväli)*
<i>Potilaiden lkm/kokonaislkm (%)</i>			
Ensisijainen hoitotulos			
Kuolleisuus 28 päivän kohdalla	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Toissijaiset hoitotulokset			
Kotiutettu sairaalasta 28 päivän kuluessa	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Kajoava hengityskonehoito tai kuolema**	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84–1,01)
Kajoava	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62–0,95)
hengityskonehoito			
Kuolema	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

* Esiintyvyyssuhteet korjattu 28 päivän kuolleisuutta ja sairaalasta kotiuttamista koskevien hoitotulosten osalta iän suhteen. Riskisuhteet korjattu kajoavan hengityskonehoidon saamisen tai kuoleman sekä sen osasyiden osalta iän suhteen.

** Tästä kategoriasta suljettiin pois potilaat, jotka saivat satunnaistamisajankohtana kajoavaa hengityskonehoitoa.

Turvallisuus

Tutkimushoitoon liittyi neljä vakavaa haittatapahtumaa (SAE): kaksi vakavaa haittatapahtumaa koski hyperglykemiaa, yksi vakava haittatapahtuma koski steroideista aiheutunutta psykoosia ja yksi vakava haittatapahtuma koski maha-suolikanavan alkuosan verenvuotoa. Kaikki tapahtumat korjautuivat.

Alaryhmäanalyysit

DEKSAMETASONI-hoitoon osoittamisen vaikutukset 28 päivän kuolleisuuteen iän ja satunnaistamisajankohtana saadun hengityksen tukihoidon mukaan

	Deksametasoni	Tavanomainen hoito	Esiintyvyyssuhde (95 %:n luottamusväli)
Ei happea ($\chi^2_1 = 0,70$; $p = 0,40$)			
< 70	10/197 (5,1 %)	16/462 (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)
Osasumma	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)	1,19 (0,91–1,55)
Vain happea ($\chi^2_1 = 2,54$; $p = 0,11$)			
< 70	53/675 (7,9 %)	193/1473 (13,1 %)	0,58 (0,43–0,78)
≥ 70 <80	104/306 (34,0 %)	178/531 (33,5 %)	0,98 (0,77–1,25)
≥ 80	141/298 (47,3 %)	311/600 (51,8 %)	0,85 (0,70–1,04)
Osasumma	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)	0,82 (0,72–0,94)
Hengityskonehoito ($\chi^2_1 = 0,28$; $p = 0,60$)			
< 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)
Osasumma	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)	0,64 (0,51–0,81)
Kaikki osallistujat	482/2104 (22,9 %)	1140/4321 (25,7 %)	0,83 (0,75–0,93)

Deksametasoni
Tavanomainen hoito parempi

DEKSAMETASONI-hoitoon osoittamisen vaikutukset 28 päivän kuolleisuuteen satunnaistamisajankohtana saadun hengityksen tukihoidon ja esitiedoissa mahdollisesti olevien sairastettavien kroonisten sairauksien mukaan.

	Deksametasoni	Tavanomainen hoito	Esiintyvyyssuhde (95 %:n luottamusväli)
Ei happea ($\chi^2_1 = 0,08$; $p = 0,78$)			
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)
Osasumma	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)	1,19 (0,91–1,55)
Vain happea ($\chi^2_1 = 2,05$; $p = 0,15$)			
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)
Osasumma	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)	0,82 (0,72–0,94)

Deksametasoni

Hengityskonehoito ($\chi^2_1 = 1,52$; $p = 0,22$)			Tavanomainen hoito parempi	
Aiempi sairaus	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)	parempi	0,75 (0,54-1,02)
Ei aiempaa sairautta	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)		0,56 (0,40-0,78)
Osasumma	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)		0,64 (0,51-0,81)
Kaikki osallistujat	482/2104 (22,9 %)	1140/4321 (25,7 %)		0,83 (0,75-0,93) P < 0,001

5.2 Farmakokineetiikka

Lihakseen annetun injektion jälkeen deksametasonifosfaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin kuluttua. Deksametasoni imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta. Deksametasonin biologinen puoliintumisaika plasmassa on noin 190 minuuttia. Deksametasonin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäisempää kuin useimmilla muilla kortikosteroideilla. Deksametasoni kulkeutuu kudospainotukseen ja aivo-selkäydinnesteseen. Lääkevalmisteen metabolia tapahtuu munuaisissa ja maksassa, ja se erittyy virtsan kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Glukokortikoidien akuutti toksisuus on vähäistä. Tietoja kroonisesta toksisuudesta ja karsinogeenisuudesta ei ole saatavissa. Genotoksisten löydösten on osoitettu olevan virheellisiä. Hiirillä, rotilla, hamstereilla, kaniineilla ja koirilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa deksametasoni aiheutti alkioille ja sikiöille epämuodostumia; suulakihalkio ja luuston viat lisääntyivät, kateenkorvan, pernan ja lisämunuaisten painot laskivat, keuhkoissa, maksassa ja munuaisissa oli poikkeavuuksia, ja myös kasvu estyi. Ennen syntymää hoidettujen eläinten syntymänjälkeisen kehityksen arviointi osoitti, että niiden glukoositoleranssi ja insuliiniherkkyys olivat heikentyneet ja että niillä oli käyttäytymishäiriöitä. Myös aivojen ja kehon painot olivat pienentyneet. Urosten lisääntymiskyky voi olla heikentynyt itusolujen apoptoosin ja spermatogeneesin häiriöiden vuoksi. Tiedot naaraiden lisääntymiskyvystä ovat ristiriitaisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kreatiniini
Trinatriumsitraattidihydraatti
Dinatriumedetaattidihydraatti
1M natriumhydroksidi (pH-arvon säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Deksametasoninatriumfosfaatti on fysikaalisesti yhteensopimaton daunorubisiinin, doksorubisiinin, vankomysiinin, difenhydramiinin (loratsepaamin ja metoklopramidin kanssa) ja metaraminolibitartraatin kanssa. Sitä ei saa sekoittaa näitä lääkkeitä sisältävien liuosten kanssa. Se on yhteensopimaton samassa ruiskussa myös doksapraamin ja glykopyrrolaatin kanssa sekä siprofloksasiinin, idarubisiinin ja midatsolaamin kanssa injektiona Y-liittimen kautta (seos 1:1).

6.3 Kesto aika

Myyntipakkaus: 2 vuotta

Kesto aika laimentamisen jälkeen:

Laimennetun valmisteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on 0,9 % natriumkloridiliuokseen, 5 % glukoosiliuokseen tai Ringer-liuokseen laimennettuna osoitettu 24 tuntia alle 25 °C:ssa valolta suojattuna.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Ruskea tyyppin I lasiampulli, jossa 1 ml injektionestettä.

1 ml:n ampullit 10 tai 50 ampullin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Dexamethasone phosphate Kabi 4 mg/ml injektioneste, liuos voidaan laimentaa seuraaviin infuusioliuoksiin:

Natriumkloridi 0,9 %

Glukoosi 5 %

Ringer-liuos

Yhtä käyttökertaa varten. Hävitä käyttämättä jäänyt liuos. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB

751 74 Uppsala

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38720

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dexamethasone phosphate Kabi 4 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 4 mg dexametasonfosfat (som 4,37 mg dexametasonnatriumfosfat, motsvarande 3,3 mg dexametason).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 1 ml ampull innehåller 3,2 mg natrium (som trinatriumcitratdihydrat och dinatriumedetatdihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning
Klar, färglös lösning, fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dexamethasone phosphate Kabi 4 mg/ml injektionsvätska, lösning är avsett för:

SYSTEMISK ANVÄNDNING

Indikationerna är:

Samma som för orala kortikosteroider men i situationer där oralt intag inte är möjligt (kräkning, nedsatt medvetandegrad);

Tillstånd som kräver snabb terapeutisk effekt:

Chock med hemorragiskt, traumatiskt, kirurgiskt eller septiskt ursprung

Autoimmuna, inflammatoriska sjukdomar: lupus erythematosus, dermatomyosit, polyarteritis nodosa, trombocytopen purpura, pemfigus vulgaris, reumatoid artrit.

Allergier: akut bronkialastma, allvarligt angioödem (i kombination med antihistaminer), anafylaktisk chock (tillsammans med adrenalin), hotande avstötning av allotransplantat.

Infektioner:

Allvarlig tyfoidfeber, särskilt i kombination med nedsatt medvetandegrad, chock, koma.
Laryngotrakeit (viruskrupp) hos barn.

Dexamethasone phosphate Kabi är indicerat för 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.

Neurologiska tillstånd: cerebralt ödem orsakat av tumörer, abscesser eller cerebral toxoplasmos.

Otorinolaryngologi (ORL): Dyspné orsakad av ödem/svullnad i larynx

Onkologiska tillstånd:

I kombination med andra läkemedel för behandling av symtomatiskt multipelt myelom, akut lymfatisk leukemi, akut lymfoblastisk leukemi, Hodgkins sjukdom och Non Hodgkins-lymfom. Profylax och behandling av kräkning inducerat av cytostatika. Rygggradskompression orsakad av metastaserande lesioner.

LOKAL ANVÄNDNING

Samma som för topikala kortikosteroider men där tillståndet kräver höga lokala koncentrationer. All förskrivning av lokalt administrerade injektioner måste ta hänsyn till risken för infektioner och särskilt risken att gynna bakteriell tillväxt.

Detta läkemedel är indicerat för:

Dermatologiska sjukdomar: Keloider

Reumatologiska sjukdomar

Periartikulära injektioner: tendinit, bursit.

Injektioner i mjukdelar: hälsmärta, karpaltunnelsyndrom, Dupuytrens kontraktur.

4.2 Dosering och administreringsätt

Observera: All dosering uttrycks som mg av dexametasonfosfat

Den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid ska användas och monitoreras ofta för att korrekt kunna justera dosen i relation till sjukdomens intensitet (se avsnitt 4.4).

Dexamethasone phosphate Kabi 4 mg/ml injektionsvätska, lösning kan ges direkt intramuskulärt (i.m.), intraartikulärt eller intravenöst (i.v.) genom intravenös infusion eller infiltrering i mjukdelar.

SYSTEMISK ANVÄNDNING

Intravenös eller intramuskulär administrering: Dosen vid i.m. eller i.v. administrering av dexametason varierar beroende på vilket tillstånd som behandlas. I allmänhet ligger doseringsintervallet mellan 0,4 till 24 mg (0,1 till 6 ml) dagligen. Behandlingstiden beror på det kliniska svaret från patienten och så snart förbättring uppnås ska dosen justeras till lägsta möjliga men som bibehåller det önskade kliniska svaret. Efter avslutad behandling ska läkemedlet sättas ut gradvis.

Chock: En dos i.v. injektion på 2 till 6 mg/kg kroppsvikt (0,5 till 1,5 ml/kg), vilket kan upprepas efter 2–6 timmar om chock kvarstår. Behandling med höga doser ska endast pågå till dess att patientens tillstånd har stabiliserats och vanligtvis inte längre än 48–72 timmar. Efter bolusinjektionen kan en kontinuerlig intravenös infusion ges under 24 timmar med dosen 3 mg/kg kroppsvikt (0,75 ml/kg). Dexamethasone phosphate Kabi 4 mg/ml injektionsvätska, lösning kan spädas med följande infusionslösningar: 0,9 % natriumklorid, 5 % glukos eller Ringer (se avsnitt 6.6).

Cerebralt ödem: En initial dos på 10 mg (2,5 ml) i.v. följt av 4 mg (1,0 ml) i.m. var 6:e timme till dess att symtom på ödem minskar (vanligtvis efter 12–24 timmar). Efter 2 till 4 dagar ska dosen minskas och gradvis utsättas under en period om 5 till 7 dagar. Hos patienter med återkommande

eller inoperabla neoplasmer kan en underhållsbehandling med doser på 2 mg (0,5 ml) i.m. eller i.v. 2–3 gånger per dag vara effektiv.

Livshotande cerebralt ödem:

Dosschema för högdos (alla doser uttrycks som mg av dexametasonfosfat):

	Vuxna	Barn > 35 kg	Barn < 35 kg
Startdos	50 mg (12,5 ml) i.v.	25 mg (6,25 ml) i.v.	20 mg (5,0 ml) i.v.
Dag 1	8 mg (2,0 ml) i.v. varannan timme	4 mg (1,0 ml) i.v. varannan timme	4 mg (1,0 ml) i.v. var 3:e timme
Dag 2	8 mg (2,0 ml) i.v. varannan timme	4 mg (1,0 ml) i.v. varannan timme	4 mg (1,0 ml) i.v. var 3:e timme
Dag 3	8 mg (2,0 ml) i.v. varannan timme	4 mg (1,0 ml) i.v. varannan timme	4 mg (1,0 ml) i.v. var 3:e timme
Dag 4	4 mg (1,0 ml) i.v. varannan timme	4 mg (1,0 ml) i.v. var 4:e timme	4 mg (1,0 ml) i.v. var 6:e timme
Dag 5–8	4 mg (1,0 ml) i.v. var 4:e timme	4 mg (1,0 ml) i.v. var 6:e timme	2 mg (0,5 ml) i.v. var 6:e timme
Efter dag 8	Nedtrappning: minska dosen varje dag med 4 mg (1,0 ml)	Nedtrappning: minska dosen varje dag med 2 mg (0,5 ml)	Nedtrappning: minska dosen varje dag med 1 mg (0,25 ml)

Observera: Intravenös och intramuskulär administrering av dexametason ska endast användas vid akut sjukdom eller livshotande situationer.

Byte till oral behandling ska göras så snart det är möjligt.

Behandling av covid-19:

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

Behandlingstiden ska anpassas efter kliniskt svar och patientens individuella behov.

Äldre, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig.

LOKAL ANVÄNDNING

Intraartikulär administrering och injektion i mjukdelar

Dosen varierar med inflammationsgraden samt storlek och lokalisering av det påverkade området. Injektioner kan upprepas en gång var 3–5:e dag (till exempel i bursa (slemsäck)) och upp till en gång varannan eller var 3:e vecka (för leder).

	<u>Injektionsställe</u>	<u>Dos</u>
7.	Stora leder	2 mg till 4 mg (0,5 ml till 1,0 ml)
8.	Små leder	800 mikrogram till 1 mg (0,2 ml till 0,25 ml)
9.	Bursa (slemsäck)	2 mg till 3 mg (0,5 ml till 0,75 ml)

10.	Senskidor	400 mikrogram till 1 mg (0,1 ml till 0,25 ml)
11.	Infiltration i mjukdelar	2 mg till 6 mg (0,5 ml till 1,5 ml)
12.	Ganglier	1 mg till 2 mg (0,25 ml till 0,5 ml)

SÄRSKILD POPULATION

Pediatrik population

Den erforderliga dosen varierar och kan behöva justeras i enlighet med individuellt behov. Vanligen ligger den dagliga dosen mellan 200 mikrogram/kg kroppsvikt till 400 mikrogram/kg kroppsvikt (0,05 ml/kg kroppsvikt till 0,1 ml/kg kroppsvikt).

Kortikosteroider orsakar tillväxthämning hos barn och ungdomar och kan vara irreversibelt. Behandlingen ska därför begränsas till minst möjliga dos under kortast möjliga tid. För att minimera hämning av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln och försenad tillväxt ska behandlingen begränsas till en enda dos varannan dag om möjligt.

Tillväxt och utveckling hos spädbarn och barn ska noga övervakas vid långtidsbehandling med kortikosteroider.

Äldre

Behandling av äldre patienter, särskilt under lång tid, ska planeras och de mest allvarliga konsekvenserna för användning vid hög ålder ska tas i beaktande. Sådana effekter inbegriper osteoporos, hypertoni, hypokalemi, diabetes, infektionskänslighet samt tunn, ömtålig hud. Noggrann klinisk övervakning är nödvändig för att undvika potentiellt dödliga reaktioner.

4.3 Kontraindikationer

Förutom i livshotande situationer är systemisk administrering av kortikosteroider generellt sett kontraindicerat hos patienter med systemiska infektioner (såvida inte specifik antimikrobiell behandling ges).

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

4.4 Varningar och försiktighet

Bipacksedel måste tillhandahållas tillsammans med detta läkemedel.

Patienter med 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.

Patienterna och/eller deras vårdgivare ska informeras om att eventuellt allvarliga psykiska biverkningar kan förekomma under behandling med systemiska steroider (se avsnitt 4.8). Symtomen uppstår vanligen inom några få dagar eller veckor efter att behandlingen påbörjats. Riskerna kan öka med högre doser/systemisk exponering (se även avsnitt 4.5, Farmakokinetiska interaktioner som kan öka risken för biverkningar) även om dosnivåerna inte kan förutsäga start, typ, allvarlighetsgrad eller varaktighet av dessa effekter. De flesta biverkningar försvinner vid en dosminskning eller utsättning av behandlingen men särskild behandling kan krävas. Patienter/vårdgivare ska uppmuntras att uppsöka medicinsk rådgivning om allvarliga psykologiska symtom utvecklas, särskilt vid fall av misstänkt depression eller självmordstankar. Patienter/vårdgivare ska även vara medvetna om att möjliga psykiska sjukdomar kan uppstå även under eller direkt efter gradvis minskning av dosen/behandlingens slut med systemiska steroider även om dessa interaktioner sällan rapporterats.

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient uppvisar symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar ska man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Särskild hänsyn behöver tas då behandling med systemiska kortikosteroider övervägs hos patienter med pågående eller tidigare allvarlig affektiv sjukdom eller med dessa sjukdomar inom förstagsfamiljen. Sjukdomarna inkluderar depression, bipolär depression eller tidigare steroidinducerad psykos.

Lägsta effektiva dosen kortikosteroider ska användas för att kontrollera tillståndet under behandling under kortast möjliga tid. Frekvent utvärdering av patienten är nödvändig för att tillfredsställande kunna justera dosen enligt sjukdomens intensitet (se avsnitt om dosering). När dosminskning är möjlig ska det ske med gradvis nedtrappning. Om minskningen av dexametasondosen efter långtidsanvändning går för fort kan det leda till akut binjurebarkinsufficiens, hypotoni och dödsfall.

Det kan också uppstå utsättningssymtom med feber, myalgi, artralgi, rinit, konjunktivit, smärtsamma/kliande knölar i huden samt viktförlust.

Binjuresuppression: atrofi i binjurebarken utvecklas under långtidsbehandling och kan kvarstå under flera år efter behandlingen avslutats. För att undvika akut binjurebarkinsufficiens ska behandlingen med kortikosteroider avslutas stegvis genom en gradvis minskning under flera veckor eller månader beroende av dos och behandlingens längd. Under långtidsbehandling kan samtidig sjukdom, trauma eller kirurgiska ingrepp kräva tillfällig höjning av dosen. Om behandlingen med kortikosteroider har avslutats efter långtidsbehandling kan den även behöva tillfälligt återupptas.

Feokromocytomrelaterad kris

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

Det saknas bevis som stödjer långtidsbehandling med kortikosteroider vid septisk chock. Även om kortikosteroider kan vara användbara i den initiala behandlingen så påverkar de eventuellt inte den totala överlevnaden.

Allvarliga anafylaktiska reaktioner har rapporterats efter parenteral administrering av kortikosteroider, särskilt hos patienter med tidigare allergi. Nödvändiga säkerhetsåtgärder måste därför vidtas innan administrering.

Observera att absorptionshastigheten är långsammare efter intramuskulär injektion.

Intraartikulär administrering av kortikosteroider är förenat med signifikant ökad risk för inflammation i leden och särskilt bakteriella infektioner som kan introduceras genom injektion. Försiktighet ska iaktas och alla intraartikulära injektioner med kortikosteroider ska göras i aseptiska miljöer. Artropati av Charcottyp har rapporterats, särskilt efter upprepade injektioner.

Före en intraartikulär injektion ska ledvätskan kontrolleras för att utesluta septisk process. En uttalad smärtökning, tillsammans med lokal svullnad, ytterligare begränsning av ledrörelse, feber och allmän sjukdomskänsla kan vara tecken på septisk artrit. Lämplig antimikrobiell behandling ska påbörjas om denna komplikation inträffar och sepsis bekräftas.

Patienterna ska noga informeras om vikten av att undvika överbelastning av lederna där symtomatisk förbättring har erhållits men där den inflammatoriska processen fortfarande är aktiv.

Hämning av det inflammatoriska svaret och immunförsvaret ökar känsligheten för infektioner och infektionernas svårighetsgrad. Den kliniska situationen kan bestå av atypiska och allvarliga infektioner såsom sepsis och tuberkulos, vilka kan vara dolda och nå en framskriden nivå innan de upptäcks.

Vattkoppor kräver särskilt försiktighet då den vanligtvis milda sjukdomen kan bli livshotande hos immunosuppressiva patienter. Patienter (eller föräldrar till barn) utan tidigare bekräftad sjukdomshistoria rörande vattkoppor ska undvika all kontakt med personer som har vattkoppor eller bältros och om man exponeras för smitta ska man omedelbart uppsöka sjukvård. Passiv immunisering med varicella zoster immunoglobulin (VZIG) är nödvändigt för icke immuna patienter som utsatts för smitta och som får dexametason systemiskt eller fått det under de senaste 3 månaderna. Immuniseringen ska ske inom 10 dagar efter exponering för vattkoppor. Om vattkoppor är en bekräftad diagnos kräver sjukdomen specialistvård och omedelbar behandling. Dexametasonbehandlingen ska inte avbrytas och dosen kan behöva höjas.

Levande vaccin ska inte administreras till individer med nedsatt immunförvar. Antikroppssvaret mot andra vacciner kan vara nedsatt.

NBT-test (nitroblue tetrazolium) för bakteriella infektioner kan visa falskt negativt resultat.

Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med nedanstående tillstånd och frekventa kontroller av dessa patienter är nödvändig:

- Levervikt, kronisk njursvikt, hjärtvikt, högt blodtryck, epilepsi, migrän.
- Osteoporos (eftersom kortikosteroider ökar utsöndring av kalcium). Postmenopausala kvinnor har särskild ökad risk.
- Latent tuberkulos (eftersom kortikosteroider kan orsaka reaktivering).
- Hypotyreos eller cirros (eftersom dessa patienter ofta uppvisar överdrivet svar på kortikosteroider).
- Latent amöbainfektion (eftersom kortikosteroider kan orsaka reaktivering). Före behandling ska amöbainfektion uteslutas hos alla patienter som har oförklarlig diarré eller som nyligen gjort besök i tropikerna.
- Herpes simplex i ögonen eftersom kortikosteroider kan orsaka perforering av hornhinnan.

Kortikosteroider ska även användas med försiktighet hos patienter med diabetes mellitus (eller hos patienter där diabetes finns i familjen), affektiva sjukdomar (särskilt vid fall av tidigare steroidpsykos), glaukom (eller hos patienter med glaukom i familjen), magsår eller myopati som tidigare utlösts av kortikosteroider.

Dexametason har använts ”off-label” dvs utanför indikationen för att behandla och förebygga kronisk lungsjukdom hos prematura spädbarn. Kliniska prövningar visar en kort tids förbättring gällande behovet av ventilering men man har inte sett någon långtidseffekt vad gäller tid för utskrivning från sjukhus, incidens av kronisk lungsjukdom eller mortalitet. Tillgängliga data indikerar på negativa långtidseffekter i neurologisk utveckling hos prematura spädbarn med kronisk lungsjukdom vid initial dosering om 0,25 mg/kg två gånger dagligen vid tidig behandling (< 96 timmar efter födseln). Nya studier tyder på en koppling mellan användning av dexametason hos prematura spädbarn och utveckling av cerebral pares. Med denna möjliga säkerhetsrisk i åtanke ska en avvägning av risk/nyttabalansen hos patienten göras från fall till fall.

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 sätts ut. Hos prematura spädbarn som behandlas systemiskt med dexametason ska diagnostisk utvärdering och övervakning av hjärtats funktion och struktur utföras (avsnitt 4.8).

Erfarenheter efter godkännande har visat på situationer med tumörlyssyndrom (TLS) hos patienter med hematologiska sjukdomar efter användning av enbart dexametason eller i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel. Patienter med hög risk för TLS, t ex patienter med högt proliferativt index, stor tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska substanser ska noga övervakas och särskilda försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Detta läkemedel innehåller 3,2 mg natrium per ml, motsvarande 0,16 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Leverenzyminducerande läkemedel såsom barbiturater, efedrin, rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin, primidon och aminoglutetimid kan öka kortikosteroiders metabolism, vilket resulterar i minskad farmakologisk effekt och ett behov av dosjustering.

Effekten hos kumarinantikoagulantia kan öka vid samtidig kortikosteroidbehandling, vilket kräver noga monitorering av protrombintiden eller INR för att förebygga spontan blödning. Kortikosteroider kan påverka glukostoleransen och dosen av glukossänkande läkemedel (inklusive insulin) kan behöva höjas.

Incidensen för gastrointestinal sårbildning ökar hos patienter som samtidigt använder av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) och kortikosteroider.

Renalt clearance av salicylater ökar med kortikosteroider och utsättande av steroidbehandling kan leda till salicylatförgiftning.

Effekten av diuretika motverkas av kortikosteroider och den kaliumsänkande effekten av acetazolamid, loopdiuretika, tiaziddiuretika och karbenoxolon förstärks. Hos patienter som får icke-kaliumsparande kortikosteroider och diuretika och/eller hjärtglykosider, ska risken för hypokalemi hållas under uppsikt. Detta är särskilt viktigt hos patienter som får hjärtglykosider, eftersom hypokalemi ökar toxiciteten av dessa läkemedel. Effekten av blodtryckssänkande läkemedel motverkas också av kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kortikosteroiders förmåga att passera över placenta varierar, men dexametason passerar placentabariären obehindrat.

Administrering av kortikosteroider till djur under dräktighetstiden kan orsaka abnormiteter under fosterutvecklingen, vilket inkluderar gomspalt, fördröjd intrauterin tillväxt samt effekter på hjärnans tillväxt och utveckling. Det finns ingen data som visar att behandling med kortikosteroider resulterar i ökad incidens av kongenitala abnormiteter såsom gom- och läppspalt hos människor, se även avsnitt 5.3. Dock kan långvarig användning eller upprepad användning av kortikosteroider under graviditet öka risken för fördröjd intrauterin tillväxt. Hypoadrenalism kan i teorin uppstå hos nyfödda efter prenatal exponering för kortikosteroider men det brukar återgå spontant efter födelsen och är sällan av klinisk relevans. Som med alla läkemedel ska kortikosteroider endast förskrivas under graviditet då nyttan för modern och barnet överväger riskerna. I fall där kortikosteroider är nödvändiga hos patienter med normal graviditet kan dock patienterna behandlas såsom de inte var gravida.

Barn som föds av mödrar som fått betydande doser av kortikosteroider under graviditeten ska nog observeras efter symtom på binjurebarksvikt.

Patienter med preeklampsi eller vätskeretention ska nog övervakas.

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

Kortikosteroider kan utsöndras i bröstmjolk, men det finns inga tillgängliga data för dexametason. Barn till mödrar som använder höga doser av systemiska kortikosteroider under lång tid kan ha en viss grad av binjurebarksinsufficiens. Tillväxthämning eller andra biverkningar kan uppstå.

Fertilitet

Djurstudier har visat på minskad kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Data rörande manlig fertilitet finns inte tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Biverkningar

Ett brett spektrum av psykiska biverkningar har rapporterats, inklusive affektiva störningar (såsom irriterbara, euforiska, depressiva och labila humörsvängningar samt självmordstankar), psykotiska reaktioner (inkluderande mani, vanföreställningar, hallucinationer och förvärrad schizofreni), beteendestörningar, irriterbarhet, oro, sömnstörningar och kognitiva störningar såsom förvirring och minnesförlust. Reaktionerna är vanliga och kan uppstå hos både vuxna och barn. Hos vuxna har frekvensen allvarliga reaktioner uppskattas till ca 5-6 %. Psykiska reaktioner har rapporterats vid utsättning av kortikosteroider men frekvensen är okänd.

Förekomsten av förväntade biverkningar, såsom hämning av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln, kan korreleras till läkemedlets potens, dosering, tidpunkt för administrering och behandlingens varaktighet (se avsnitt 4.4).

Höga doser av dexametasonnatriumfosfat är avsett för kortvarig behandling och därför är biverkningar inte vanliga. Dock kan magsår och bronkospasm förekomma.

Med undantag för överkänslighet har följande biverkningar associerats med långvarig systemisk användning av kortikosteroider.

Ingen känd frekvens: hypertrofisk kardiomyopati hos för tidigt födda spädbarn (se avsnitt 4.4).

Endokrina systemet, Metabolism och nutrition:

Hämning av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln, Cushings syndrom, hirsutism och viktökning, tillväxthämning hos spädbarn, barn och ungdomar, avsaknad av sekundärt svar ifrån binjurebarken, särskilt i närvaro av stress vid t.ex. kirurgiska ingrepp och trauma, oregelbundna menstruationer och amenorré, nedsatt glukostolerans med ökat behov av antidiabetika, hyperglykemi, negativ protein/kväve- samt kaliumbalans, ökad aptit.

Metabolism och nutrition: Elektrolytobalans (natrium- och vattenretention med ödem och hypertoni), kvävebrist, hyperglykemi, hypokalemisk alkalos, ökad utsöndring av kalium och kalcium, hypertoni.

Immunsystemet: Ökad känslighet för infektioner och försämring av infektionernas svårighetsgrad samt hämning av kliniska symtom och manifestationer på infektioner; opportunistiska infektioner, reaktivering av latent tuberkulos (se avsnitt 4.4).

Muskuloskeletala systemet och bindväv: Muskelatrofi, proximal myopati, prematur stängning av epifysen, osteoporos, avaskulär osteonekros, muskelsvaghet, ledruptur, ryggradskompression och skelettfraktur i långa rörben.

Magtarmkanalen: Dyspepsi, magsår med perforation och blödning, sår i matstrupen, akut pankreatit och candidiasis.

Hud och subkutan vävnad: Försämrade sårhäkning, hudatrofi, blåmärken, telangiectasi och bristningar, petekier och blåmärken, erytem, ökad svettning, eventuellt nedsatt svar på hudtester, brännande eller stickande känsla, sår, allergisk dermatit, nässelutslag, andidiasis, acne.

Neurologi: Psykisk störning, psykologiskt beroende, eufori, depression, insomni, huvudvärk, kramper, vertigo. Förvärrad epilepsi och schizofreni. Ökat intrakraniellt tryck med papillödem hos barn (cerebral pseudotumör), vanligtvis efter avslutad behandling.

Ögon: Posterior subcapsulär katarakt eller ökat intraokulärt tryck som kan resultera i glaukom eller i vissa fall skada på den optiska nerven, exoftalmos och papillödem, förtunning av hornhinnan eller ögonvitan, förvärring av oftamologiska virus- eller svampinfektioner, korioretinopati, dimsyn (frekvens okänd, se även avsnitt 4.4).

Övrigt: hypersensitivitet har rapporterats, inklusive anafylaxi, blindhet som associeras med intralesionell behandling i ansikte och hals, hyperpigmentering, hypopigmentering, subkutan och kutan atrofi, steril abscess, uppblossning av smärta efter injektionen (efter intraartikulär injektion); artropati av Charcotyp, leukocytos, tromboembolism.

Avslutning av behandlingen

Ett abrupt avslut av behandlingen med systemiska kortikosteroider som pågått upp till tre veckor kan vara lämpligt om det är osannolikt att sjukdomen återkommer. Men troligen leder ett abrupt avslut av dexametasonbehandling i doser upp till 6 mg under tre veckor till kliniskt relevant hämning av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln hos de flesta patienter. Hos följande patientgrupper ska gradvis utsättning av systemiska kortikosteroider övervägas även vid behandling som pågått under kortare tid än tre veckor:

- Patienter som fått upprepad behandling, och i synnerhet om behandling pågått under mer än tre veckor.
- I fall där en korttidsbehandling förskrivs inom ett år efter en avslutad långtidsbehandling (månader eller år).
- Patienter som har binjurebarkinsufficiens som beror på andra bakomliggande orsaker än exogent tillförda kortikosteroider.
- Patienter som får systemiska kortikosteroider i doser högre än 6 mg dexametason dagligen.
- Patienter som regelbundet tar sin dos till natten.

Tecken och symtom på utsättning: För snabb minskning av kortikosteroiddosen efter en långtidsbehandling kan leda till akut binjurebarkinsufficiens, hypotoni och dödsfall (se avsnitt 4.4). Det kan också förekomma utsättningsymtom såsom feber, myalgi, artralgi, rinit, konjunktivit, smärtsamma/kliande knölar i huden samt viktnedgång.

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

Behandla anafylaxi med adrenalin och övertrycksventilation. Vidta andra stödjande åtgärder avsedda att stabilisera patientens tillstånd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kortikosteroider för systemiskt bruk. Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB02

Kortikosteroiders farmakologi är komplex och läkemedlen påverkar i stort sett alla kroppens system. Maximal farmakologisk aktivitet uppstår efter en topp i blodkoncentrationen, vilket tyder på att de flesta effekter av läkemedlen beror på en förändring i enzymaktivitet snarare än en direktverkande verkningsmekanism.

RECOVERY-studien (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ 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).

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 % 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 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.

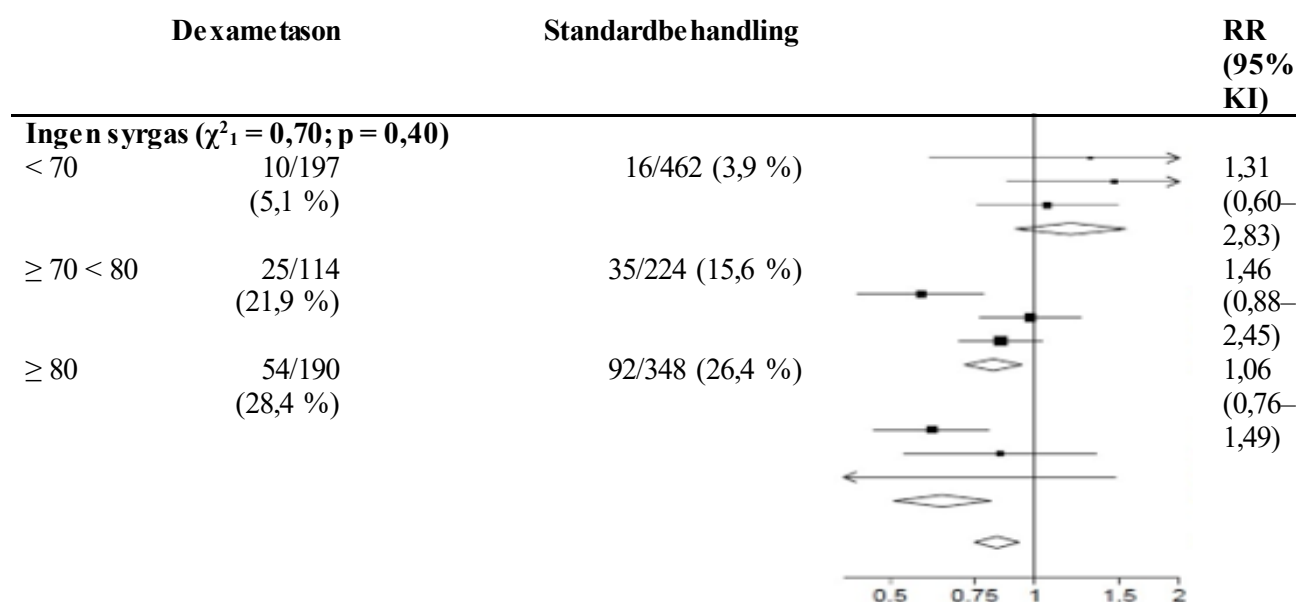
** Patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering är exkluderade från denna kategori.

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 randomisering.



Subtotal	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)	Dexametason Standardbehandling bättre	1,19 (0,91– 1,55)
Enbart syrgas ($\chi^2_1 = 2,54$; $p = 0,11$)				
< 70	53/675 (7,9 %)	193/1473 (13,1 %)		0,58 (0,43– 0,78)
$\geq 70 < 80$	104/306 (34,0 %)	178/531 (33,5 %)		0,98 (0,77– 1,25)
≥ 80	141/298 (47,3 %)	311/600 (51,8 %)		0,85 (0,70– 1,04)
Subtotal	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)		0,82 (0,72– 0,94)
Mekanisk ventilation ($\chi^2_1 = 0,28$; $p = 0,60$)				
< 70	66/269 (24,5 %)	217/569 (38,1 %)		0,61 (0,46– 0,81)
$\geq 70 < 80$	26/49 (53,1 %)	58/104 (55,8 %)		0,85 (0,53– 1,34)
≥ 80	3/6 (50,0 %)	8/10 (80,0 %)		0,39 (0,10– 1,47)
Subtotal	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)		0,64 (0,51– 0,81)
Samtliga deltagare	482/2104 (22,9 %)	1140/4321 (25,7 %)		0,83 (0,75– 0,93)– p < 0,001

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

	De xametason	Standardbe handling	RR (95 % KI)
Ingen syrgas ($\chi^2_1 = 0,08$; $p = 0,78$)			
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 ($\chi^2_1 = 2,05$; $p = 0,15$)			
Tidigare	221/702	481/1473 (32,7 %)	0,88

sjukdom	(31,5 %)		Dexametason	(0,75–
			Standardbehandling	1,03)
Ingen tidigare sjukdom	77/577 (13,3 %)	201/1131 (17,8 %)	bättre	0,70
			bättre	(0,54–
				0,91)
Subtotal	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)		0,82 (0,72– 0,94)
Mekanisk ventilation ($\chi^2_1 = 1,52$; $p = 0,22$)				
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 %)	1140/4321 (25,7 %)		0,83 (0,75– 0,93) p < 0,001

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Maximal koncentration av dexametason i serum uppnås 1 timme efter intramuskulär injektion av dexametasonfosfat. Dexametason absorberas snabbt från magtarmkanalen. Den biologiska halveringstiden i serum är ca 190 minuter. Bindningsgraden till proteiner är lägre för dexametason än för de flesta andra kortikosteroider. Dexametason penetrerar vävnadsvätskor och cerebrospinala vätskor. Läkemedlet metaboliseras i njurarna och levern och utsöndras genom urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Glukokortikoider har en låg akut toxicitet. Data rörande karcinogenicitet och kronisk toxicitet finns inte tillgängligt. Observationer rörande genotoxicitet har visat sig vara felaktiga. I reproduktionsstudier avseende toxicitet hos möss, råttor, hamstrar, kaniner och hundar orsakade dexametason embryofetala missbildningar såsom ökat antal fall av gomspalt och skelettmissbildningar, minskad vikt av tymus, mjälte och binjurar, abnormiteter i lungorna, levern och njurarna samt tillväxthämning. Utvärdering av postnatal utveckling hos djur som behandlats under den prenatal perioden visade att på minskad glukostolerans och insulinkänslighet, beteendeförändringar samt minskad hjärn- och kroppsvikt. Hos handjur kan fertiliteten minska på grund av apoptos i könscellerna och defekter i spermatogenesisen. Tillgängliga data rörande fertilitet hos hondjur är motsägelsefulla.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kreatinin
Trinatriumcitratdihydrat

Dinatriumedetatdihydrat
1M natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Dexametasonnatriumfosfat är fysikaliskt inkompatibelt med daunorubicin, doxorubicin, vankomycin, difenhydramin (tillsammans med lorazepam och metoklopramid) och metaraminolbitartrat. Läkemedlet ska därför inte blandas med lösningar innehållande dessa läkemedel. Läkemedlet är även inkompatibelt med doxapram och glykopyrrolat i sprutor samt med ciprofloxacin, idarubicin och midazolam i Y-systeminjektioner (blandning 1:1).

6.3 Hållbarhet

2 år i oöppnad förpackning

Hållbarhet efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning av injektionsvätska, lösning med 0,9 % natriumklorid-, 5 % glukos- eller Ringerlösning har påvisats i 24 timmar under 25 °C och i skydd av ljus.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstider och förhållanden vid användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av typ I glas, innehållande 1 ml injektionsvätska, lösning.
10 x 1 ml ampuller och 50 x 1 ml ampuller

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dexamethasone phosphate Kabi 4 mg/ml injektionsvätska, lösning kan spädas med följande infusionslösningar:

Natriumklorid 0,9 %

Glukos 5 %

Ringerlösning

För engångsbruk. Kassera all eventuell oansvärd lösning. Enbart klar, partikelfri lösning ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38720

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.10.2022