

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dexamethasone phosphate hameln 4 mg/ml injektioneste, liuos

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 4,00 mg deksametasonifosfaattia (deksametasoninatriumfosfaattina).

2 ml liuosta sisältää 8,00 mg deksametasonifosfaattia (deksametasoninatriumfosfaattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1 ml tätä lääkettä sisältää 20 mg propyleeniglykolia – katso kohdat 4.2, 4.4, 4.6 ja 4.8.

1 ml tätä lääkettä sisältää 0,42 mg natriumia – katso kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio)

Kirkas ja väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH 7,5–8,7

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Systeminen käyttö

Laskimoon tai lihakseen

Dexamethasone phosphate hameln -valmistetta suositellaan systeemiseen antoon injektiona laskimoon tai lihakseen, jos oraalinen hoito ei ole mahdollista tai toivottavaa seuraavien tilojen yhteydessä:

- Aivokasvaimen, neurokirurgisten toimenpiteiden, aivopaiseen tai bakteeriaivokalvotulehduksen aiheuttama *aivojen turvotus*
- *Posttraumaattinen sokki ja posttraumaattisen äkillisen hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ehkäisy*
- *Koronavirustauti 2019 (COVID-19)*
Koronavirustaudin 2019 (COVID-19) hoito aikuisilla ja nuorilla potilailla (vähintään 12-vuotiailla ja vähintään 40 kg painavilla), jotka tarvitsevat täydentävää happihoitoa.
- *Anafylaktinen sokki* (hoidon alussa annetun adrenaliini-injektion jälkeen)
- Vaikea akuutti *astma-kohtaus*
- Laaja-alaisten, akuuttien ja *vaikeiden ihosairauksien*, kuten erythrodermia, pemphigus vulgaris, akuutti ekseema, parenteraalinen aloitushoito

- *Autoimmuunisairauksien*, kuten systeeminen lupus erythematosus (erityisesti viskeraaliset muodot), parenteraalinen aloitushoito
- Vaikea, etenevä *aktiivinen nivelreuma*, esim. nopeasti tuhoavat muodot ja/tai nivelenulkoiset oireet
- Vaikeat *tartuntataudit*, joihin liittyy myrkytystiloja (esim. tuberkuloosi, lavantauti, bruselloosi) vain asianmukaisen infektion hoidon kanssa
- *Pahanlaatuisten kasvainten palliatiivinen hoito*
- *Postoperatiivisen tai solunsalpaajahoidon aiheuttaman oksentelun* ehkäisy ja hoito oksentelua hillitsevän hoidon yhteydessä

Ihon alle

- Pahanlaatuisten kasvainten *palliatiivinen hoito* sekä *solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun* (CINV) ehkäisy ja hoito

Palliatiivisessa hoidossa Dexamethasone phosphate hameln -valmistetta voidaan antaa ihon alle potilaille, jotka saavat kortikosteroideja oireiden, kuten väsymyksen, ruokahaluttomuuden, hoitoon vastaamattoman pahoinvoinnin ja oksentelun, hoitoon tai liitännäisenä annettuna kivunhoitona sekä selkäytimen kompression tai kohonneen kallonsisäisen paineen oireenmukaiseen hoitoon (ks. kohta 4.2) vaihtoehtona annostelulle suun kautta, kun sitä ei voida käyttää tai se ei ole enää mahdollista.

Paikallinen käyttö

- Nivelensisäiset injektiot jatkuvaan tulehdukseen yhdessä tai useammassa nivelessä kroonisen tulehduksellisen nivelsairauden, aktivoituneen nivelrikon, humeroskapulaarisen periartriitin akuuttien muotojen yleisen hoidon jälkeen
- Infiltraatiohoito (kun se on ehdottomasti tarpeen) hoidettaessa ei-bakteeriperäistä jännetuppitulehdusta ja bursiittia, periartropatiaa ja insertionaalista tendinopatiaa

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos on yksilöitävä taudin, taudin vaikeuden ja potilaan hoitovasteen mukaan. Yleensä tulisi käyttää suhteellisen suuria aloitusannoksia, ja akuuttien vaikeiden sairauksien hoitoon tarvitaan huomattavasti suurempia annoksia kuin kroonisissa sairauksissa.

Seuraavia annosteluohjelmia suositellaan:

Systeeminen käyttö

Laskimoon tai lihakseen

Aikuiset

- *Aivojen turvotus*

Aluksi 8–10 mg (enintään 80 mg) laskimoon (i.v.), sitten 16–24 mg (korkeintaan 48 mg) / päivä laskimoon (i.v.) 3–4 (6) yksittäisenä annoksena 4–8 päivän ajan. Dexamethasone phosphate hameln -valmisteen pitkäaikainen anto pienempinä annoksina voi olla tarpeen sädehoidon aikana ja osana leikkaukseen soveltumattomien aivokasvainten konservatiivista hoitoa.

Bakteeriaivokalvotulehduksen aiheuttama aivojen turvotus: 0,15 mg/kg 6 tunnin välein 4 päivän ajan.

- *Posttraumaattinen sokki ja posttraumaattisen ARDS:n ehkäisy*

Aluksi 40–100 mg laskimoon (i.v.) toistettuna 12 tunnin kuluttua. Vaihtoehtoisesti 16–40 mg 6 tunnin välein 2–3 päivän ajan.

- *COVID-19:n hoito*

6 mg laskimoon (i.v.) kerran päivässä enintään 10 päivän ajan. Hoidon kesto tulee päättää klinisen vasteen ja potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Iäkkäät, munuaisten vajaatoimintaa sairastavat, maksan vajaatoimintaa sairastavat – annosta ei tarvitse muuttaa.

- *Anafylaktinen sokki*

40–100 mg laskimoon (i.v.) hoidon alussa laskimoon annetun adrenaliini-injektion jälkeen. Annos voidaan toistaa tarvittaessa.

- *Vaikea akuutti astma-kohtaus*

8–20 mg laskimoon (i.v.) mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. Injektio voidaan toistaa tarvittaessa 8 mg:n annoksella 4 tunnin välein. Lisäksi voidaan antaa laskimoon annettavaa aminofylliiniä.

- *Akuutit ihosairaudet*

8–40 mg:n annoksia päivittäin laskimoon (i.v.), yksittäisissä tapauksissa jopa 100 mg, jonka jälkeen hoitoa jatketaan suun kautta pienenevinä annoksina.

- *Systeemisen reumaattisen taudin, kuten systeeminen lupus erythematosus, aktiiviset vaiheet.* Päivittäiset annokset 6–16 mg.

- *Vaikea, etenevä aktiivinen nivelreuma*

12–16 mg:n annoksia päivittäin nopeasti etenevän taudin hoitoon. Päivittäisiä 6–12 mg:n annoksia suositellaan nivelenulkoisten oireiden yhteydessä.

- *Vaikea tartuntatauti, johon liittyy myrkytystiloja (esim. tuberkuloosi, lavantauti) vain infektion hoidon lisänä*

4–20 mg:n annoksia päivittäin laskimoon (i.v.). Yksittäistapauksissa (esim. lavantauti) aluksi enintään 200 mg.

- *Pahanlaatuisten kasvainten palliatiivinen hoito*

Aluksi 8–16 mg/vrk, pidemmän hoidon yhteydessä 4–12 mg/vrk.

- *Solunsalpaajahoidon aiheuttaman oksentelun ehkäisy ja hoito oksentelua hillitsevän hoidon yhteydessä*

10–20 mg laskimoon (i.v.) kautta ennen solunsalpaajahoidon aloittamista, sen jälkeen tarvittaessa 2–3 kertaa päivässä 4–8 mg 1–3 päivän aikana (kohtalaisen paljon oksentelua aiheuttava hoito) tai jopa 6 päivän ajan (erittäin paljon oksentelua aiheuttava solunsalpaajahoido).

- *Postoperatiivisen oksentelun ehkäisy ja hoito*

Yksittäinen 8–20 mg:n annos laskimoon (i.v.) ennen leikkauksen aloittamista.

Ihon alle

- *Pahanlaatuisten kasvainten palliatiivinen hoito, solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito (CINV)*

Palliatiivisessa hoidossa Dexamethasone phosphate hameln -valmistetta voidaan antaa ihon alle injektiona tai jatkuvana ihonalaisena infuusiona (CSCI). Annokset vaihtelevat yleensä välillä 4,8 mg–19,3 mg 24 tunnin aikana, ottaen huomioon paikalliset kliniset hoito-ohjeet, ja ne tulee titrata vasteen mukaan.

Pediatriset potilaat

- Bakteeriaivokalvotulehduksen aiheuttama *aivojen turvotus*
0,4 mg/kg lapsilla 12 tunnin välein 2 päivän ajan, aloitetaan ennen ensimmäistä antibioottien antamista.
- *Posttraumaattinen sokki ja posttraumaattisen ARDS:n ehkäisy*
Aluksi 40 mg laskimoon (i.v.) lapsilla, toistetaan 12 tunnin kuluttua.
- *COVID-19:n hoito*
12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille suositellaan annettavaksi 6 mg laskimoon (i.v.) kerran vuorokaudessa enintään 10 päivän ajan.
Hoidon kesto tulee päättää kliinisen vasteen ja potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan.
- *Anafylaktinen sokki*
40 mg laskimoon (i.v.) lapsilla ensimmäisen laskimoon annetun adrenaliini-injektion jälkeen, annos voidaan toistaa tarvittaessa.
- *Vaikea akuutti astmakohtaus*
0,15–0,3 mg/kg laskimoon (i.v.) tai 1,2 mg/kg boluksena, minkä jälkeen 0,3 mg/kg 4–6 tunnin välein. Lisäksi voidaan antaa laskimoon annettavaa aminofylliiniä.
- *Postoperatiivisen oksentelun ehkäisy ja hoito*
0,15–0,5 mg/kg yli 2-vuotiailla lapsilla, maksimiannos 16 mg.

Dexamethasone phosphate hameln -valmistetta ei yleensä suositella käytettäväksi ennen aikaisten tai täysiaikaisten vastasyntyneiden hoidossa (ks. kohdat 2 ja 4.4).

Dexamethasone phosphate hameln sisältää propyleeniglykolia (20 mg/ml), joten sitä tulee käyttää **varoen** imeväisten ja alle 5-vuotiaiden lasten hoidossa, varsinkin jos tarvitaan suuria annoksia tai harkitaan pitkäaikaista hoitoa (ks. kohdat 2 ja 4.4).

Paikallinen käyttö

Paikalliseen infiltraatioon tai nivelensisäiseen antoon suositeltava tavallinen annos on 4–8 mg. Pienempään niveleen annettavaan injektioon tarvitaan yleensä pienempi 2 mg:n annos.

Käyttö maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa

Tuotteen propyleeniglykolipitoisuuden vuoksi lääketieteellinen seuranta on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 2 ja 4.4).

Jos potilaalla on kilpirauhasen vajaatoiminta tai maksakirroosi, suhteellisen pienet annokset voivat riittää tai annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

Antotapa

Käytön kesto riippuu käyttöaiheesta.

Dexamethasone phosphate hameln -valmistetta voidaan antaa sekoittamatta tai laimentamatta.

Laskimoon, lihakseen tai niveleen annettava injektio tai infiltraatio.

Dexamethasone phosphate hameln voidaan vaihtoehtoisesti lisätä ilman tehon menetystä 0,9-prosenttiseen natriumkloridiin, 5-prosenttiseen glukosiiniin tai Ringerin liuokseen ja antaa infuusiona laskimoon:

- jatkuvasti tai jaksoittain tai tiputuksena aikuisille
- 15–20 minuutin aikana lapsille.

Palliatiivisessa hoidossa Dexamethasone phosphate hameln -valmistetta voidaan laimentaa 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella ja antaa jatkuvana ihonalaisena infuusiona (CSCI). Infuusioseokset on käytettävä 24 tunnin sisällä, ja on noudatettava tavanomaisia infuusioiden antamisessa käytettäviä aseptisiä tekniikoita.

Nivelensisäinen injektio tulee antaa ehdottoman aseptisissä olosuhteissa. Yksi nivelensisäinen injektio yleensä riittää oireiden lievittämiseen. Jos lisäinjektio katsotaan tarpeelliseksi, se tulee antaa aikaisintaan 3–4 viikkoa ensimmäisen jälkeen. Injektioiden määrä niveltä kohti tulisi rajoittaa 3–4 injektioon. Erityisesti kunkin peräkkäisen injektion antamisen jälkeen lääkärin pitää tutkia kyseinen nivel.

Paikallinen infiltraatio tulisi suorittaa ehdottoman aseptisissä olosuhteissa voimakkaimman kivun tai jänteen kiinnittymiskohtien alueelle. Varovaisuutta tulee noudattaa sen suhteen, että injektioita ei anneta suoraan jänteeseen. Lyhyin väliajoin annettavia injektioita tulisi välttää.

Jos yksittäiseen hoitoon tarvitaan suuria annoksia, on harkittava sellaisten deksametasonilääkkeiden käyttöä, joiden vahvuudet/tilavuus ovat suurempia.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamiseen ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Paikallinen nivelensisäinen injektio: infektio nivelessä tai hoidettavan nivelen välittömässä läheisyydessä, bakteerin aiheuttama niveltulehdus, epävakaat nivelet, verenvuotohäiriöt (spontaanit tai antikoagulanttien käytöstä aiheutuvat), periartikulaarinen kalkkiutuminen, avaskulaarinen luukuolio, jänteen repeämä, Charcot'n nivel.
- Paikallinen infiltraatio: antokohdan infektio, jota ei ole aiemmin hoidettu infektioilääkkeillä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yksittäisillä potilailla Dexamethasone phosphate hameln -valmisteen antamisen jälkeen on havaittu vaikeita anafylaktisia reaktioita, joihin liittyy verenkierron vajaatoiminta, sydämenpysähdys, rytmihäiriöitä, bronkospasmi ja/tai verenpaineen lasku tai nousu.

Immunosuppression vuoksi Dexamethasone phosphate hameln -hoito voi johtaa bakteeri-, virus-, lois- ja sieni-infektioiden ja opportunististen infektioiden riskin suurenemiseen. Olemassa olevan tai kehittyvän infektion oireet voivat peittyä, mikä vaikeuttaa diagnoosia. Latentit infektiot, kuten tuberkuloosi tai hepatiitti B, voivat aktivoitua uudelleen.

Jos Dexamethasone phosphate hameln -hoidon aikana ilmenee epätavallisen stressaavia tilanteita tai fyysistä stressiä (trauma, kirurginen toimenpide, synnytys jne.), annoksen väliaikainen suurentaminen voi olla tarpeen.

Systeemisten kortikosteroidien käyttöä ei tule lopettaa potilailla, joita hoidetaan jo systeemisillä (suun kautta otettavilla) kortikosteroideilla muista syistä (esim. potilaat, joilla on keuhkohtaumatauti), mutta jotka eivät tarvitse lisähapetta.

Erityiset varotoimet:

Hoitoa Dexamethasone phosphate hameln -valmisteella tulisi harkita vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä, ja yhdessä kohdennetun infektioilääkkeen käytön kanssa seuraavien sairauksien yhteydessä:

- Akuutit virusinfektiot (hepatiitti B, herpes zoster, herpes simplex, vesirokko, herpeskeratiitti)
- HBsAg-positiivinen krooninen aktiivinen hepatiitti

- Noin 8 viikkoa ennen eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamista ja 2 viikkoa niiden antamisen jälkeen
- Systemiset sieni-infektiot
- Loisinferkiot (esim. sukkulamatot)
- Jos potilaalla epäillään tai on vahvistettu strongyloidiaasi (lankamatotartunta), glukokortikoidit voivat johtaa loisten aktivaatioon ja laajamittaiseen lisääntymiseen
- Poliomyeliitti
- Lymfadeniitti calmetterokotuksen jälkeen
- Akuutit ja krooniset bakteeri-infektiot
- Jos potilaalla on aiemmin ollut tuberkuloosi, käytä vain tuberkuloostaattisen suojauksen kanssa

Hoitoa Dexamethasone phosphate hameln -valmisteella tulisi harkita vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä, ja yhdessä täsmällisen lisähoidon kanssa seuraavien sairauksien yhteydessä:

- Ruoansulatuskanavan haavaumat
- Osteoporoosi
- Vaikea sydämen vajaatoiminta
- Huonossa/riittämättömässä hoitotasapainossa oleva verenpaine
- Huonossa/puutteellisessa hoitotasapainossa oleva diabetes mellitus
- Psykiatrinen sairaus (mukaan lukien sairauden aiempi historia), mukaan lukien itsemurhataipumukset. Neurologista tai psykiatrasta seuranta suositellaan.
- Ahdaskulmaglaukooma ja avokulmaglaukooma. Silmälääkärin seuranta ja samanaikaista glaukoomahoitoa suositellaan.
- Sarveiskalvon haavaumat ja sarveiskalvon vammat. Silmälääkärin seuranta ja samanaikaista hoitoa suositellaan.

Näköhäiriöt

Kortikosteroidien systeemisen ja paikallisen käytön yhteydessä voi esiintyä näköhäiriöitä. Jos potilaalla on oireina esimerkiksi näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, tulisi harkita potilaan lähettämistä silmälääkäriin mahdollisten syiden arvioimiseksi. Näihin kuuluvat kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, esim. sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSC), joita on raportoitu systeemisten tai paikallisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Suolen perforaation riskin vuoksi Dexamethasone phosphate hameln -valmistetta voidaan käyttää vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä, ja huolellinen seuranta on varmistettava, jos potilaalla on samanaikaisesti joku seuraavista tiloista:

- Vaikea haavainen paksusuolitulehdus, johon liittyy perforaation riski, mahdollisesti myös ilman vatsakalvon ärsytystä
- Divertikuliitti
- Enteroanastomoosit (heti leikkauksen jälkeen)

Vatsakalvon ärsytyksen merkit maha-suolikanavan perforaation jälkeen voivat puuttua potilailla, jotka saavat suuria glukokortikoidiannoksia.

Dexamethasone phosphate hameln -hoidon aikana diabeetikoilla tulee ottaa huomioon insuliinin tai suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden lisääntynyt tarve.

Dexamethasone phosphate hameln hoidon aikana, erityisesti kun käytetään suuria annoksia ja potilailla on huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, verenpaineen säännölliset mittaukset ovat tarpeen.

Potilaita, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta, on seurattava huolellisesti, koska tilan heikkenemisen vaara on olemassa.

Bradykardian riski on olemassa, jos käytetään suuria deksametasoniannoksia.

Vakavia anafylaktisia reaktioita voi myös esiintyä.

Jänteeseen liittyvien oireiden, jännetulehduksen ja jänteiden repeämien riski suurenee, kun fluorokinolonia ja glukokortikoideja annetaan samanaikaisesti.

Olemassa oleva *myasthenia gravis* voi pahentua Dexamethasone phosphate hoidon aikana.

Potilaalle voidaan periaatteessa antaa inaktivoituja (tapettuja) taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita. On kuitenkin otettava huomioon, että immuunivaste ja siten rokotuksen onnistuminen voivat heikentyä, jos käytetään suurempia kortikosteroidiannoksia.

Jos käytetään suuria kortikosteroidiannoksia, on varmistettava riittävä kalsiumin saanti ja natriumin rajoittaminen ruokavaliossa voi olla tarpeen. Seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava.

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien, mukaan lukien kobisistaattia sisältävät tuotteet, odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Yhdistelmää tulisi välttää, ellei hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidien haittavaikutusten suurentunut riski, jolloin potilaita tulee seurata systeemisten kortikosteroidien haittavaikutusten varalta.

Kun Dexamethasone phosphate hameln -valmisteen antoa on jatkettu yli 10 vuorokauden ajan, sen käytön äkillinen lopettaminen voi johtaa perussairauden pahenemiseen tai uusiutumiseen ja akuutin lisämunuaisen vajaatoiminnan / kortisonin vieroitusoireyhtymän ilmenemiseen. Siksi annosta on pienennettävä hitaasti, kun hoidon keskeyttäminen on odotettavissa.

Joidenkin virustautien, kuten vesirokon tai tuhkarokon, kulku voi olla erityisen vakava glukokortikoideilla hoidettavilla potilailla. Riski on erityisen suuri immunosuppressiopotilailla, joista ei tiedetä varmasti, ovatko he sairastaneet vesirokon tai tuhkarokon. Jos nämä potilaat joutuvat kosketuksiin tuhkarokkoa tai vesirokkoa sairastavien henkilöiden kanssa Dexamethasone phosphate hameln -hoidon aikana, ehkäisevä hoito on aloitettava tarvittaessa.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tuumorilyysioireyhtymää (TLS) on raportoitu potilailla, joilla on hematologisia pahanlaatuisia kasvaimia pelkkää deksametasonia tai deksametasonia ja muita kemoterapia-aineita sisältävän hoidon jälkeen. Potilaita, joilla on suurin TLS:n riski, kuten potilaita, joilla solut lisääntyvät nopeasti, joilla on suuri kasvaintaakka ja jotka ovat erityisen herkkiä sytotoksisille aineille, tulee seurata tarkoin ja ryhtyä asianmukaisiin varotoimiin.

Laskimoon annettaessa injektio tulee antaa hitaasti 2–3 minuutin kuluessa. Jos injektio annetaan liian nopeasti, voi esiintyä lyhyitä ja pohjimmitaan vaarattomia haittavaikutuksia eli epämiellyttävää pistelyä tai parestesioita, jotka kestävät enintään 3 minuuttia.

Dexamethasone phosphate hameln -valmiste on tarkoitettu vain lyhytaikaiseen käyttöön. Jos tätä lääkevalmistetta annetaan pitkään, on otettava huomioon / harkittava muita varoituksia ja varotoimia, jotka koskevat pitkäaikaiseen käyttöön tarkoitettuja glukokortikoideja sisältäviä lääkevalmisteita.

Valmisteen paikallisen käytön jälkeen mahdolliset systeemiset haittavaikutukset ja yhteisvaikutukset on otettava huomioon.

Glukokortikoidien nivelensisäinen anto suurentaa nivelinfektioiden riskiä. Glukokortikoidien pitkäaikainen ja toistuva käyttö kantavissa nivelissä voi johtaa kulumiseen liittyvien vaurioiden pahenemiseen, mikä johtuu nivelen mahdollisesta ylikuormituksesta kivun tai muiden oireiden vähenemisen jälkeen.

Lapset ja nuoret

Lasten kasvuvaiheessa Dexamethasone phosphate hameln -hoidon hyöty-haittasapainoa on harkittava huolellisesti.

Ennenaikaiset vastasyntyneet

Saatavilla oleva näyttö viittaa pitkäaikaisiin hermoston kehitykseen liittyviin haittatapahtumiin, kun keskosten kroonista keuhkosairautta on hoidettu varhaisessa vaiheessa (< 96 tuntia) aloitusannoksilla 0,25 mg/kg kahdesti päivässä.

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).

Propyleeniglykolipitoisuus

Valmisteen propyleeniglykolipitoisuuden (20 mg/ml) vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun käytetään suuria Dexamethasone phosphate hameln -annoksia imeväisten ja alle 5-vuotiaiden lasten hoidossa ja/tai hoitoa jatketaan pitkään (ks. kohdat 2 ja 4.2). Seuraavilla pediatrien potilaiden ryhmillä on erityisesti propyleeniglykolitoksisuuden kehittymisen riski:

- *Vastasyntyneet (alle 4 viikon ikäiset vauvat)*

Dexamethasone phosphate hameln -valmistetta ei suositella käytettäväksi ennen aikaisten tai täysiaikaisten vastasyntyneiden hoidossa. Huolellisen yksilöllisen arvioinnin jälkeen tuotetta voidaan kuitenkin harkita vastasyntyneelle, jos terveydenhuollon ammattilaisen mielestä / lääkärin harkinnan mukaan tuotteen käytön edut ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit.

Kun vastasyntyneiden hoidossa tarvitaan Dexamethasone phosphate hameln -annoksia, jotka ovat suurempia kuin 0,05 ml/kg/vrk, vastaava propyleeniglykoliannos voi ylittää turvallisuusrajan **1 mg/kg/vrk**. Tämän turvallisuusrajan ylittäminen vastasyntyneillä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kun valmistetta annetaan samanaikaisesti minkä tahansa alkoholidehydrogenaasin substraatin, kuten etanolin, kanssa varsinkin jos heille annetaan muita propyleeniglykolia tai alkoholia sisältäviä lääkkeitä. Huolellinen lääketieteellinen seuranta toksisuuden merkkien varalta on tarpeen.

- *Imeväiset (yli 4 viikon ikäiset lapset) ja alle 5-vuotiaat lapset*

Kun tarvitaan Dexamethasone phosphate hameln -annoksia, jotka ovat suurempia kuin 2,5 ml/kg/vrk, vastaava propyleeniglykoliannos voi ylittää turvallisuusrajan **50 mg/kg/vrk**. Propyleeniglykolin samanaikainen anto annoksella 50 mg/kg/vrk ja sitä suuremmilla annoksilla samanaikaisesti minkä tahansa alkoholidehydrogenaasin substraatin (kuten etanolin) kanssa voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia **imeväisille ja alle 5-vuotiaille lapsille**, varsinkin jos heille annetaan muita propyleeniglykolia tai alkoholia sisältäviä lääkkeitä. Dexamethasone phosphate hameln -valmistetta tulee siksi käyttää varoen tässä potilasryhmässä.

Lasten kasvuvaiheessa Dexamethasone phosphate hameln -hoidon hyöty-haittasapaino on harkittava huolellisesti.

Ääkkäät potilaat

Koska ääkkäillä potilailla on suurempi osteoporoosin riski, Dexamethasone phosphate hameln -hoidon hyöty-haittasapaino on punnittava huolellisesti.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Tuotteen propyleeniglykolipitoisuuden takia lääketieteellistä seurantaan tulee toteuttaa usein, kun potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa tai maksan vajaatoimintaa, koska on raportoitu erilaisia propeeniglykoliin liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaisten toimintahäiriö (akuutti tubulaarinen nekroosi), akuutti munuaisten vajaatoiminta ja maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 2 ja 4.2). Päivittäinen altistuminen propyleeniglykolille ei näillä potilailla saisi ylittää määrää **50 mg/kg**, mikä vastaa annosta 2,5 ml/kg/vrk Dexamethasone phosphate hameln -valmistetta.

Dexamethasone phosphate hameln -valmisteen käyttö voi johtaa positiivisiin tuloksiin dopingtesteissä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 1,9 mmol (43 mg) natriumia lääkkeen suurinta sallittua kerta-annosta kohden (350 mg henkilölle, jonka paino on 70 kg), mikä vastaa 2,15 %:a WHO:n suosittelemasta 2 g:n päivittäisestä aikuisen suurimmasta sallitusta natriumannoksesta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuodon riski on suurentunut, kun valmistetta käytetään yhdessä steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID), salisylaattien ja indometasiinin kanssa.

Glukokortikoidien puoliintumisaika voi pidentyä, kun niitä käytetään estrogeenien (esim. ovulaation estäjien) kanssa, ja siksi kortikoidien vaikutus voi voimistua.

CYP3A4:ää indusoivat lääkkeet, kuten fenytoiini, barbituraatit, karbamatsepiini, primidoni ja rifampisiini, voivat lisätä kortikosteroidien metabolista puhdistumaa, mikä johtaa veriarvojen pienenemiseen ja fysiologisen aktiivisuuden vähenemiseen, annosta voidaan joutua muuttamaan.

CYP3A4:n estäjät (mukaan lukien ketokonatsoli, itrakonatsoli ja kobisistaatti) voivat vähentää deksametasonin puhdistumaa, mikä voi johtaa vaikutuksen lisääntymiseen ja glukokortikoidilamaan/Cushingin oireyhtymään. Yhdistelmän käyttöä tulisi välttää, ellei hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidien haittavaikutusten lisääntynyt riski. Tässä tapauksessa potilaita tulee seurata systeemisten kortikosteroidivaikutusten varalta.

Efedriini voi lisätä glukokortikoidien metaboliaa ja siten vähentää niiden vaikutusta.

Samanaikainen angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjien käyttö saattaa suurentaa verenkuvan muutosten riskiä.

Kortikosteroidit voivat kiihdyttää digoksiinin (sydänglykosidit) toksisuutta elektrolyyttien epätasapainon (kaliumin puutos) vaikutuksesta.

Kun kortikosteroideja annetaan samanaikaisesti kaliumia heikentävien diureettien tai laksatiivien kanssa, potilaita tulee tarkkailla tarkoin siltä varalta, että heille kehittyy hypokalemia lisääntyneen kaliumin erityksen vuoksi.

Kumariiniantikoagulanttien tehoa voi muuttua samanaikaisen kortikosteroidihoidon aikana. Protrombiiniaika on tarkistettava usein potilailla, jotka saavat kortikosteroideja ja kumariiniantikoagulantteja samanaikaisesti, jotta vältetään spontaani verenvuoto. Antikoagulantin annoksen muuttaminen voi olla tarpeen samanaikaisen käytön aikana.

Kortikosteroidit estävät hypoglykeemisten aineiden (myös insuliinin) toivottuja vaikutuksia.

Jos glukokortikoideja käytetään samanaikaisesti atropiinin tai muiden antikolinergisten aineiden kanssa, silmänpaine voi nousta.

Pitkääaikaista lihasten rentoutumista voi ilmetä, kun glukokortikoidien kanssa samanaikaisesti käytetään ei-depolarisoivia lihasrelaksantteja.

Kortikosteroidit voivat vähentää pratsikvantelin pitoisuutta veressä.

Myopatioiden ja kardiomyopatioiden riski on lisääntynyt, kun deksametasonia käytetään samanaikaisesti klorokiinin, hydroksiklorokiinin ja meflokiinin kanssa.

Protireliinin käytön jälkeen kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) nousua voidaan vähentää.

Kun valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden immunosuppressanttien kanssa, alttius infektioille on lisääntynyt ja latenttien infektioiden paheneminen tai ilmeneminen on mahdollista. Lisäksi käyttö yhdessä siklosporiinin kanssa lisää siklosporiinin pitoisuutta veressä ja suurentaa aivokohtausten riskiä.

Samanaikainen käyttö fluorokinolonien kanssa suurentaa jätteisiin liittyvien oireiden riskiä.

Ihoreaktiot allergiatesteissä voivat estyä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Deksametasoni läpäisee istukan.

Raskauden aikana, erityisesti ensimmäisen kolmanneksen aikana, deksametasonin käyttöä voidaan harkita vasta huolellisen hyötyjen ja haittojen arvioinnin jälkeen. Kortikosteroideja tulisi määrätä vain, kun äidille ja lapselle koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin riskit.

Jos kortikosteroideja käytetään pitkiä aikoja tai toistuvasti raskauden aikana, ne voivat suurentaa kohdunsisäisen kasvun hidastumisen riskiä.

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.

Kortikosteroidien anto raskaana oleville eläimille voi aiheuttaa sikiön kehityksen poikkeavuuksia, mukaan lukien suulakihalkio, kohdunsisäisen kasvun hidastuminen ja vaikutukset aivojen kasvuun ja kehitykseen. Ei ole näyttöä siitä, että kortikosteroidit lisäävät synnynnäisiä poikkeavuuksia, kuten kitalaki- tai huulihalkioita ihmisellä (ks. kohta 5.3).

Jos glukokortikoideja annetaan raskauden lopussa, sikiöllä on lisämunuaiskuoren surkastumisen riski, mikä saattaa vaatia asteittain lopetettavaa korvaushoitoa vastasyntyneillä.

Dexamethasone phosphate hameln sisältää propyleeniglykolia. Vaikka propyleeniglykolin ei ole osoitettu aiheuttavan lisääntymis- tai kehitystoksisuutta eläimillä tai ihmisillä, sitä voi päästä sikiöön. Dexamethasone phosphate hameln -valmistetta on käytettävä varoen raskauden aikana. Steroidihoidon ja propyleeniglykolin antamisen mahdolliset hyödyt ja hoitoon liittyvät riskit on arvioitava huolellisesti yksilöllisesti.

Imetys

Deksametasoni erittyy rintamaitoon. Vauvoille ei ole koskaan raportoitu aiheutuneen haittaa.

Dexamethasone phosphate hameln -valmistetta tulee käyttää varoen imettäville naisilla vain silloin, kun se on ehdottoman välttämätöntä. Hoidon mahdolliset hyödyt ja siihen liittyvät riskit on arvioitava huolellisesti yksilöllisesti.

Jos sairauden hoitoon tarvitaan suurempia annoksia, imetys on keskeytettävä.

Dexamethasone phosphate hameln -valmiste sisältää propyleeniglykolia, jota havaittiin myös rintamaidossa. Vaikka propyleeniglykolin ei ole osoitettu aiheuttavan lisääntymis- tai kehitystoksisuutta eläimillä ja ihmisillä, imettävien naisten on käytettävä Dexamethasone phosphate hameln -valmistetta varoen. Steroidihoidon ja propyleeniglykolin antamisen mahdolliset hyödyt ja hoitoon liittyvät riskit on arvioitava huolellisesti yksilöllisesti.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dexamethasone phosphate hameln -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn; sama koskee työtä vaarallisessa ympäristössä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten riski on pieni lyhytaikaisen deksametasonihoidon aikana. Lyhytaikaisessa ja suuriannoksissa parenteraalisessa hoidossa on kuitenkin otettava huomioon elektrolyyttimuutosten, turvotusten, mahdollisen verenpaineen nousun, sydämen vajaatoiminnan, sydämen rytmihäiriöiden tai kouristuskohtausten riski, ja myös infektion kliinisiin oireisiin on varauduttava. Lääkäreiden tulee ottaa huomioon glukoositoleranssin heikkeneminen sekä maha-suolikanavan haavaumien mahdollisuus; jotka liittyvät usein stressiin ja voivat olla suhteellisen oireettomia kortikosteroidihoidon aikana.

Ennakoitavien haittavaikutusten ilmaantuvuus, mukaan lukien hypotalamus-aivolisäkelisämunaaisakselin suppressio, korreloi lääkkeen suhteellisen voimakkuuden, annoksen, antamisen ajankohdan ja hoidon keston kanssa (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten esiintymistiheys on lueteltu seuraavan käytännön mukaisesti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Tuntematon	Infektioiden peittyminen, virusinfektioiden, sieni-infektioiden, bakteeri-, lois- ja opportunististen infektioiden ilmeneminen, paheneminen tai uudelleen aktivoituminen, strongyloidiasin aktivaatio(ks. kohta 4.4).
Veri ja imukudos	Tuntematon	Keskivaikea leukosytoosi, lymfositopenia, eosinopenia, polysytomia.
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyysoireet (esim. lääkkeen aiheuttama eksanteema), vaikeat anafylaktiset reaktiot, kuten rytmihäiriöt, bronkospasmit, hypertensio tai hypotensio, verenkierron romahdus, sydämenpysähdys, immuunijärjestelmän heikkeneminen.
Umpieritys	Tuntematon	Cushingin oireyhtymä (tyypilliset oireet: kuukasvat, liikalihavuus vatsan alueella ja pletora), lisämunaaisen suppressio (ks. kohta 4.4).
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Natriumpitoisuus ja turvotus, lisääntynyt kaliumin menetys (varo rytmihäiriöitä), painonnousu, glukoositoleranssin heikkeneminen, diabetes mellitus, hyperkolesterolemia ja hypertriglyseridemia, ruokahalun lisääntyminen.
Psyykkiset häiriöt	Tuntematon	Masennukset, ärtymys, euforia, lisääntynyt tarmo, psykoosit, mania, hallusinaatiot, tunne-elämän horjuminen, ahdistuneisuuden tunteet, unihäiriöt, itsemurhataipumus.
Hermosto	Tuntematon	Aivojen valekasvain, latentin epilepsian ilmeneminen, kohtauksen todennäköisyyden lisääntyminen tiedossa olevan epilepsian yhteydessä.

Silmät	Tuntematon	Kaihi, johon liittyy erityisesti takakapselin alaista samentumaa, glaukooma, sarveiskalvon haavauman oireiden paheneminen, lisääntyneen virus-, sien- ja bakteeri-infektion riski silmässä, sarveiskalvon bakteeritulehdusten paheneminen, riippuluo mi, mydriaasi, kemoosi, hoidosta aiheutuva kovakalvon perforaatio, korioretinopatia. Harvinaisissa tapauksissa korjaantuva eksoftalmus. Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4).
Sydän	Tuntematon	Hypertrofinen kardiomyopatia ennenaikaisesti syntyneillä vauvoilla (ks. kohta 4.4).
Verisuonisto	Tuntematon	Hypertensio, arterioskleroosin ja tromboosin riskin suureneminen, vaskuliitti (myös vieroitusoireyhtymänä pitkäaikaisen hoidon jälkeen), lisääntynyt kapillaarien hauraus.
Ruoansulatuselimistö	Tuntematon	Maha-suolikanavan haavaumat, maha-suolikanavan verenvuodot, haimatulehdus, mahalaukun oireet.
Iho ja ihonalainen kudος	Tuntematon	Punaiset arpjuovat, atrofia, teleangiektasia, petekiat, mustelmat, runsaskarvaisuus, steroidiakne, ruusufinnin kaltainen ihotulehdus (suun ympärillä), muutokset ihon pigmentaatiossa.
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	Myopatia, lihasatrofia ja -heikkous, steroidimyopatia, osteoporoosi (annoksesta riippuvainen, mahdollinen myös lyhyen hoidon jälkeen), aseptinen luukuolio, jänteisiin liittyvät oireet, tendiniitti, jänteen repeämä, epiduraalinen lipomatoosi, kasvun estyminen lapsilla.
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Sukupuolihormonien erityksen häiriöt (aiheuttavat epäsäännöllisiä kuukautisia, kuukautisten puuttumista, amenorreaan, hirsutismia ja impotenssia).
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	Haavan paranemisen viivästyminen.

Paikallinen käyttö:

Paikalliset ärsytykset ja intoleranssit ovat mahdollisia (lämmön tunne, suhteellisen jatkuva kipu). Ihon atrofian ja ihonalaisen kudoksen atrofian kehittymistä injektio kohdassa ei voida sulkea pois, jos kortikosteroideja ei pistetä varovasti nivelonteloon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Deksametasonin akuutteja myrkytyksiä ei ole koskaan raportoitu. Kroonisen yliannostuksen yhteydessä on odotettavissa haittavaikutusten voimistumista (ks. kohta 4.8), erityisesti umpierityksessä, aineenvaihdunnassa ja elektrolyyttitasapainossa.

Vastalääkettä ei ole saatavilla. Hoitoa ei todennäköisesti ole tarkoitettu kroonisen myrkytyksen aiheuttamiin reaktioihin, ellei potilaalla ole tilaa, joka tekisi potilaasta epätavallisen alttiin kortikosteroidien haittavaikutuksille. Tällöin oireenmukainen hoito on aloitettava tarpeen mukaan.

Anafylaktisia ja yliherkkyysoireita voidaan hoitaa adrenaliinilla, ylipainetekohengityksellä ja aminofylliinillä.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glukokortikoidit, ATC-koodi: H02AB02

Farmakodynaamiset vaikutukset

Deksametasoni on monofluorattu glukokortikoidi, jolla on merkittäviä allergian oireita ehkäiseviä, tulehdusta ehkäiseviä ja kalvoa stabiloivia ominaisuuksia ja se vaikuttaa hiilihydraatti-, proteiini- ja rasva-aineenvaihduntaan.

Deksametasonilla on muiden perustason glukokortikoidien vaikutuksia, ja se kuuluu luokkansa aktiivisimpiin jäseniin.

Deksametasonilla on noin 7,5 kertaa suurempi glukokortikoidivaikutus kuin prednisolonilla ja prednisonilla, ja sen vaikutus on 30 kertaa voimakkaampi kuin hydrokortisonin; mineralokortikoidivaikutuksia ei ole.

Glukokortikoidien, kuten deksametasonin, biologinen vaikutus johtuu kortikosteroidiherkkien geenien transkription aktivaatiosta. Tulehdusta estävät, immunosuppressiiviset ja antiproliferatiiviset vaikutukset saadaan aikaan muiden mekanismien ohella tulehdusenvälittäjäaineiden muodostumisen, vapautumisen ja aktiivisuuden vähenemisellä sekä spesifisten toimintojen ja tulehdussolujen migraation estolla. Lisäksi kortikosteroidien avulla herkistyneiden T-lymfosyyttien ja makrofagien vaikutus kohdesoluihin voidaan ehkäistä.

Jos pitkäaikainen kortikosteroidilääkitys on välttämätöntä, on otettava huomioon, että se voi mahdollisesti saada aikaan ohimenevän lisämunuaisen vajaatoiminnan. Hypotalamus-aivolisäkelisämunuaisakselin suppressiivisuus riippuu osittain yksittäisistä tekijöistä.

Kliininen teho ja turvallisuus – COVID-19

Kliininen teho

RECOVERY-tutkimus (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY)¹ on tutkijalähtöinen, yksilöllisesti satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, adaptiivinen alustatutkimus, jossa arvioidaan potentiaalisten hoitojen vaikutuksia COVID-19:n takia sairaalassa hoidettavilla potilailla.

Tutkimus tehtiin 176 sairaalaorganisaatiossa Isossa-Britanniassa.

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

¹ www.recoverytrial.net

Satunnaistamisen yhteydessä 16 % potilaista sai invasiivista hengityskonehoitoa tai ECMO-hoitoa (veren kehonulkoinen happeuttaminen), 60 % pelkästään happea (non-invasiivisen ventilaation kanssa tai ilman sitä) ja 24 % ei saanut kumpaakaan.

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

Ensisijainen pääte tapahtuma

Kuolleisuus päivän 28 kohdalla oli deksametasoniryhmässä merkitsevästi pienempi kuin tavallisen hoidon ryhmässä. Kuolemia raportoitiin 482 tapausta deksametasoniryhmän 2104 potilaasta (22,9 %) ja 1110 tapausta tavallisen hoidon ryhmän 4321 potilaasta (25,7 %) (määräsuhte 0,83; 95 %:n luottamusväli [LV], 0,75–0,93; P < 0,001).

Deksametasoniryhmässä kuolemien esiintyminen oli vähäisempää kuin tavallisen hoidon ryhmässä invasiivista hengityskonehoitoa saavilla potilailla (29,3 % vs. 41,4 %; määräsuhte, 0,64; 95 %:n luottamusväli, 0,51–0,81) ja potilailla, jotka saavat lisähappea ilman invasiivista hengityskonehoitoa (23,3 % vs. 26,2 %; määräsuhte, 0,82; 95 %:n luottamusväli, 0,72–0,94).

Deksametasonilla ei ollut selkeää vaikutusta niiden potilaiden hoidossa, jotka eivät saaneet mitään hengitystukea satunnaistamisen yhteydessä (17,8 % vs. 14,0 %; määräsuhte, 1,19; 95 %:n luottamusväli, 0,91–1,55).

Toissijaiset pääte tapahtumat

Deksametasoniryhmän potilaiden sairaalahoidon kesto oli lyhyempi kuin tavallisen hoidon ryhmän potilaiden (mediaani, 12 päivää vs. 13 päivää) ja suurempi todennäköisyys kotiutukseen elossa 28 päivän kuluessa (määräsuhte, 1,10; 95 %:n luottamusväli, 1,03–1,17).

Ensisijaisen päätetapahtuman mukaisesti suurin vaikutus kotiutukseen 28 päivän kuluessa havaittiin potilailla, jotka saivat invasiivista hengityskonehoitoa satunnaistamisen yhteydessä (määräsuhte 1,48; 95 %:n luottamusväli 1,16, 1,90), ja seuraavaksi suurin vaikutus oli pelkästään happea saaneessa ryhmässä (määräsuhte 1,15; 95:n luottamusväli 1,06–1,24). Hyötyä ei havaittu olevan potilaille, jotka eivät saaneet happea (määräsuhte 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,85–1,08).

Tulokset	Deksametasoni (N = 2104)	Tavallinen hoito (N = 4321) <i>potilaiden määrä/kokonais- määrä (%)</i>	Määräsuhte tai riskisuhte (95 % :n luottamusväli)*
Ensisijainen tulos			
Kuolleisuus päivän 28 kohdalla	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Toissijaiset tulokset			
Kotiutettu 28 päivän 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)

* Määräsuhteet on mukautettu iän mukaan 28 päivän kuolleisuuden ja sairaalahoidon tuloksiin nähden. Riskisuhteet on mukautettu iän mukaan invasiivisen hengityskonehoidon tai kuoleman ja sen osien suhteen.

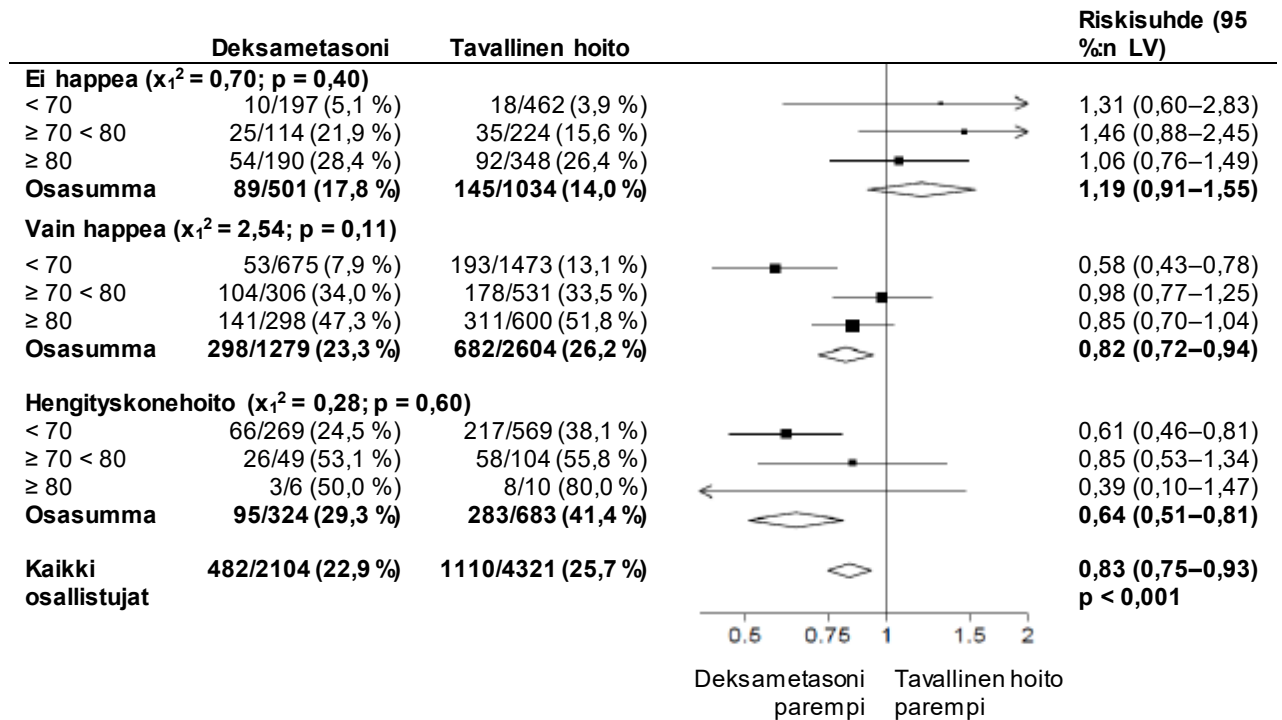
† Tähän luokkaan eivät kuulu potilaat, jotka saivat invasiivista hengityskonehoitoa satunnaistamisen yhteydessä.

Turvallisuus

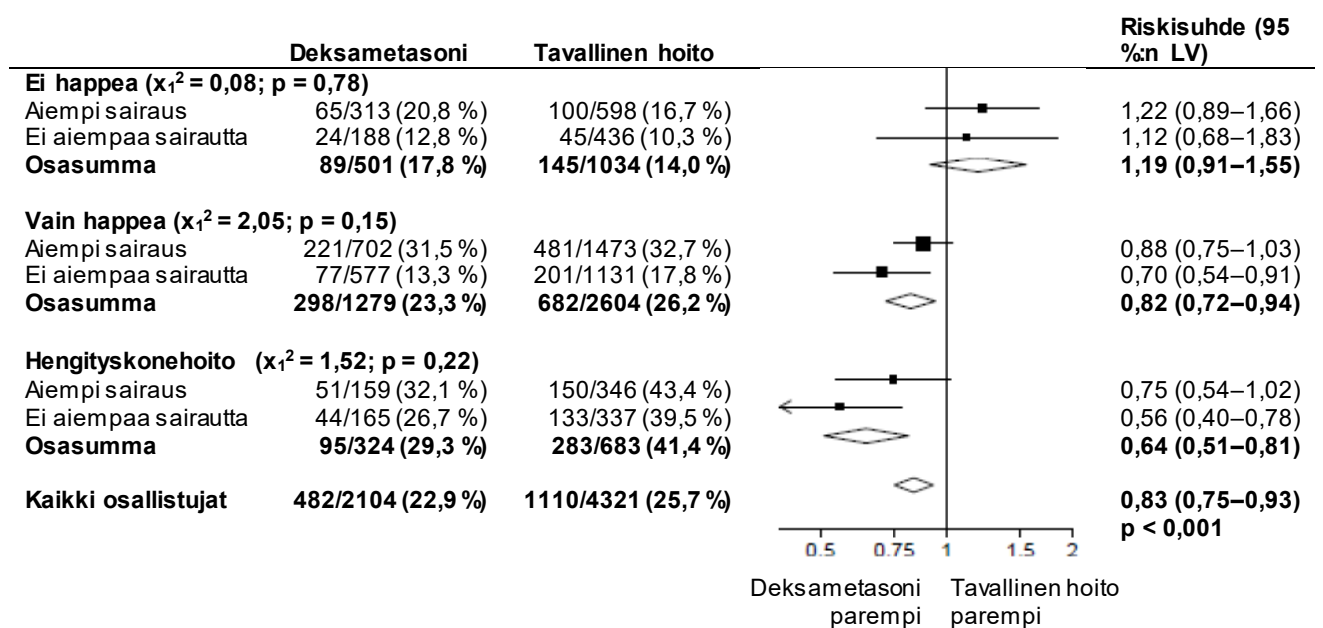
Tutkimushoitoon liittyi neljä vakavaa haittatapahtumaa (SAE): kaksi hyperglykemia tapausta, yksi steroidien aiheuttama psykoositapaus ja yksi ruoansulatuskanavan yläosan verenvuoto. Kaikki tapahtumat olivat korjautuvia.

Alaryhmäanalyysit

Deksametasonin kohdentamisen vaikutukset 28 päivän kuolleisuuteen satunnaistamisen yhteydessä iän ja saadun hengitystuen mukaan²



Deksametasonin kohdistamisen vaikutukset 28 päivän kuolleisuuteen satunnaistamisen yhteydessä saadun hengitystuen mukaan ja mikä tahansa aiempi krooninen sairaus.³



^{2,3} (lähde: Horby P. ym., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Deksametasoni sitoutuu plasman proteiineihin vähemmän kuin useimmat muut kortikosteroidit, arviolta noin 77-prosenttisesti. Deksametasoni sitoutuu plasman proteiineihin annosriippuvaisesti. Hyvin suuria annoksia käytettäessä suurin osa deksametasonista kiertää vapaasti veressä. Hypoalbuminemia yhteydessä sitoutumattoman (aktiivisen) kortikoidin osuus kasvaa. Kun ihmisille annettiin laskimoon radioaktiivisesti merkittyä deksametasonia, deksametasonin maksimipitoisuuksia mitattiin aivoselkäydinnesteestä; pitoisuus oli noin 1/6 vastaavasta pitoisuudesta plasmassa. Deksametasonin puoliintumisaika plasmassa on noin 190 minuuttia.

Deksametasonin biologinen puoliintumisaika on yli 36 tuntia, joten se on yksi erittäin pitkävaikutteisista glukokortikoideista. Pidentyneen vaikutuksen vuoksi jatkuvien päivittäisten annosten käyttö voi siten johtaa deksametasonin kertymiseen elimistöön ja yliannostukseen.

Eliminaatio

Deksametasonin eliminaation puoliintumisaika (seerumissa) aikuisilla on keskimäärin noin 250 minuuttia (+ 80 minuuttia).

Erittyminen tapahtuu pääosin munuaisten kautta vapaan deksametasonialkoholin muodossa. Jonkin verran aineenvaihduntaa tapahtuu, ja metaboliitit erittyvät pääasiassa glukuronaatteina tai sulfaatteina, samoin suurelta osin munuaisten kautta. Enintään 65 % annoksesta erittyy virtsaan 24 tunnissa. Munuaisten toiminnan häiriöt eivät vaikuta olennaisesti deksametasonin eliminaatioon. Toisaalta eliminaation puoliintumisaika pitenee vakavan maksasairauden yhteydessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus:

Deksametasonin LD₅₀ yhden suun kautta otetun annoksen jälkeen ensimmäisten 7 päivän aikana hiirillä on 16 g painokiloa kohden ja rotilla on yli 3 g painokiloa kohden. Yhden ihon alle annetun annoksen jälkeen LD₅₀ hiirillä on yli 700 mg painokiloa kohden ja rotilla noin 120 mg painokiloa kohden ensimmäisten 7 päivän aikana. Kun arvoja seurattiin 21 päivän ajan, arvot laskevat, minkä tulkitaan olevan seurausta vakavista infektoista aiheutuneista sairauksista, jotka johtuvat hormonien aikaansaamasta immunosuppressiosta.

Krooninen toksisuus:

Kroonisesta toksisuudesta ihmisillä tai eläimillä ei ole tietoa. Kortikoidien aiheuttamia myrkytysoireita ei ole koskaan raportoitu. Suhteellisen pitkäaikaisessa hoidossa, jossa annokset ovat yli 1,5 mg/vrk, voidaan odottaa merkittäviä sivuvaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Mutageeniset ja karsinogeeniset vaikutukset:

Saatavilla olevat glukokortikoideja koskevat tutkimustuloksista ei ole näyttöä kliinisesti merkityksellisistä genotoksisista ominaisuuksista.

Lisääntymistoksisuus:

Kokeellisissa eläinkokeissa suulakihalkioita havaittiin rotilla, hiirillä, hamstereilla, kaneilla, koirilla ja kädellisillä, mutta ei hevosilla tai lampailla. Joissakin tapauksissa näihin poikkeavuuksiin liittyi keskushermoston ja sydämen vikoja. Kädellisissä havaittiin altistuksen jälkeen muutoksia aivojen alueella. Lisäksi kohdunsisäinen kasvu voi hidastua. Kaikkia näitä vaikutuksia havaittiin suurten annosten antamisen yhteydessä.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli
Dinatriumedetaatti
Natriumhydroksidi (pH: n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Deksametasoni on fyysisesti yhteensopimaton daunorubisiinin, doksorubisiinin, vankomysiinin, difenhydramiinin (loratsepaamin ja metoklopramidin kanssa) ja metaraminolibitartraatin kanssa, eikä sitä saa sekoittaa näitä lääkkeitä sisältäviin liuoksiin. Se on myös yhteensopimaton ruiskussa olevan doksapraamin ja glykopyrrolaatin kanssa sekä siprofloksasiinin, idarubisiinin ja midatsolaamin kanssa Y-kohdan injektioissa (seos 1:1).

Deksametasonin yhteensopivuustiedot, kun valmistetta annetaan jatkuvasti 24 tunnin ajan ihon alle annettavan injektion ruiskun ohjaimen kautta:

- Yhteensopiva metoklopramidin ja morfiinin kanssa
- Mahdollinen yhteensopimattomuus oktreotidin (somatostatiinianalogi) kanssa
- Saostuu seuraavien kanssa: syklitsiini, midatsolaami, haloperidoli, levomepromatsiini.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat ampullit: 2 vuotta

Avatut ampullit: Tuote on käytettävä heti ensimmäisen avaamisen jälkeen.

Laimennettu liuos:

Laimennosten kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.
Pidä ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen avaamisen tai laimentamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Väritön neutraali lasi tyyppin I OPC-ampullit (one-point-cut), nimellistilavuus 1 ml tai 2 ml.
Pakkaus sisältää 5 tai 10 ampullia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kun Dexamethasone phosphate hameln -valmistetta annetaan infuusiona laskimoon, laimennusaineina suositellaan käytettäväksi glukoosia (5 %), natriumkloridia (0,9 %) ja Ringerin liuosta. Deksametasonin tarkka pitoisuus infuusiosäiliötä kohden tulisi määrittää halutun annoksen, potilaan nesteen saannin ja tarvittavan tippumisnopeuden perusteella.

Palliativisessa hoidossa Dexamethasone phosphate hameln -valmistetta voidaan laimentaa natriumkloridilla ja antaa jatkuvana ihonalaisena infuusiona (CSCI).

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Käytä vain kirkkaita liuoksia, joissa ei ole hiukkasia.

Vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

hameln pharma gmbh, Inselstraße 1, 31787 Hameln, Saksa

8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37116

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.11.2021

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Dexamethasone phosphate hameln 4 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 4,00 mg dexametasonfosfat (som dexametasonnatriumfosfat).

2 ml lösning innehåller 8,00 mg dexametasonfosfat (som dexametasonnatriumfosfat).

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 20 mg propylenglykol per 1 ml – se avsnitt 4.2, 4.4, 4.6 och 4.8.

Detta läkemedel innehåller 0,42 mg natrium per 1 ml – se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar och färglös lösning, fri från synliga partiklar.
pH 7,5–8,7

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Systemisk användning

Intravenös eller intramuskulär administrering

Dexamethasone phosphate hameln rekommenderas för systemisk administrering genom intravenös eller intramuskulär injektion när oral behandling inte är möjlig eller önskvärd under följande tillstånd:

- *Cerebralt ödem* orsakat av hjärntumör, neurokirurgiska ingrepp, hjärnabscess, bakteriell meningit
- *Posttraumatisk chock* och förebyggande av *posttraumatiskt akut andnödssyndrom (ARDS)*
- *Coronavirussjukdom 2019 (COVID-19)*
Behandling av coronavirussjukdom 2019 (COVID-19) hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre med en kroppsvikt på minst 40 kg) som behöver extra syrgas.
- *Anafylaktisk chock* (efter initial adrenalininjektion)
- Allvarlig akut *astmaattack*

- Initial parenteral behandling av omfattande, akuta, *allvarliga hudsjukdomar*, såsom erythrodermi, pemfigus vulgaris, akut eksem
- Initial parenteral behandling av *autoimmuna sjukdomar*, såsom systemisk lupus erythematosus (särskilt visceral form)
- *Aktiv reumatoid artrit* med ett svårt progressivt förlopp, t.ex. snabbt destruktiva former och/eller med extraartikulära manifestationer
- *Allvarliga infektionssjukdomar* med toxiska tillstånd (t.ex. tuberkulos, tyfus, brucellos) endast med lämpliga antiinfektiva medel
- *Palliativ behandling* för *maligna tumörer*
- Profylax och behandling av *postoperativ eller cytostatikainducerad kräkning* i samband med antiemetisk behandling

Subkutan administrering

- *Palliativ behandling* av maligna tumörer och förebyggande och behandling av *illamående och kräkningar* orsakad av kemoterapi (CINV)

I palliativ vård kan patienter som får kortikosteroider för symtom som trötthet, anorexi, eldfast illamående och kräkningar eller adjuvant analgesi och symtomatisk behandling av sladdkompression eller förhöjt intrakraniellt tryck, Dexamethasone phosphate hameln ges subkutan (se avsnitt 4.2) som ett alternativ till den orala vägen när den senare är oacceptabel eller inte längre genomförbar.

Lokal administration

- Intraartikulära injektioner för ihållande inflammation i en eller flera leder efter allmän behandling av kronisk inflammatorisk ledsjukdom, aktiverad artros, akuta former av periartropati humeroscapularis
- Infiltrationsbehandling (när detta är strikt indikerat) för icke-bakteriell tendovaginit och bursit, periartropati, insertionstendinopati

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen måste individualiseras beroende på sjukdomen, sjukdomens svårighetsgrad och den enskilda patientens svar på behandlingen. I allmänhet bör relativt höga initiala doser användas, med betydligt högre doser som krävs för behandling av akuta allvarliga tillstånd än för kroniska sjukdomar.

Följande doseringsscheman rekommenderas:

Systemisk användning

Intravenös eller intramuskulär administrering

Vuxna

- *Cerebralt ödem*

Initialt 8–10 mg (upp till 80 mg) intravenöst (i.v.), sedan 16–24 mg (upp till 48 mg) / dag intravenöst (i.v.) i 3–4 (6) individuella doser under 4–8 dagar. Långvarig administrering av Dexamethasone phosphate hameln vid lägre doser kan vara nödvändig under bestrålning och som en del av konservativ behandling av hjärntumörer som inte går att operera.

Cerebralt ödem på grund av bakteriell meningit: 0,15 mg/kg kroppsvikt var 6:e timme under 4 dagar.

- *Posttraumatisk chock och förebyggande av posttraumatisk ARDS*

Initialt 40–100 mg intravenöst (i.v.) som upprepas efter 12 timmar. Alternativt 16–40 mg var 6:e timme under 2–3 dagar.

- *Behandling av COVID-19*

6 mg intravenöst (i.v.) en gång dagligen i upp till 10 dagar. Behandlingstiden bör styras av kliniskt svar och individuella patientbehov. Äldre patienter, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion – ingen dosjustering behövs.

- *Anafylaktisk chock*

40–100 mg intravenöst (i.v.) efter en initial intravenös adrenalininjektion. Dosen kan upprepas vid behov.

- *Allvarlig akut astmaattack*

8–20 mg intravenöst (i.v.) så tidigt som möjligt. Injektionen kan upprepas vid behov i en dos av 8 mg var fjärde timme. Dessutom kan aminofyllin administreras intravenöst.

- *Akuta hudsjukdomar*

Dagliga doser på 8–40 mg intravenöst (i.v.), i enskilda fall upp till 100 mg följt av oral behandling vid minskande doser.

- *Aktiva faser av systemisk reumatisk sjukdom såsom systemisk lupus erythematosus*

Dagliga doser på 6–16 mg.

- *Aktiv reumatoid artrit med ett svårt progressivt förlopp*

Dagliga doser på 12–16 mg för behandling av sjukdom med snabbt förlopp. Dagliga doser på 6–12 mg rekommenderas vid extraartikulära manifestationer.

- *Allvarlig infektionssjukdom med toxiska tillstånd (t.ex. tuberkulos, tyfus) endast som komplement till antiinfektionsbehandling*

Dagliga doser på 4–20 mg intravenöst (i.v.). I enskilda fall (t.ex. tyfus) initialt upp till 200 mg.

- *Palliativ terapi för maligna tumörer*

Initialt 8–16 mg/dag, vid långvarig behandling, 4–12 mg/dag.

- *Profylax och terapi av cytostatikainducerad kräkning inom samband med antiemetisk behandling*

10–20 mg intravenöst (i.v.) innan kemoterapi påbörjas, därefter vid behov 2 till 3 gånger dagligen 4–8 mg under 1–3 dagar (måttlig emetogen terapi) eller upp till 6 dagar (högemetogen kemoterapi).

- *Profylax och behandling av postoperativa kräkningar*

Individuell dos på 8–20 mg intravenöst (i.v.) innan operationen påbörjas.

Subkutan administrering

- *Palliativ behandling för maligna tumörer, förebyggande och behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi (CINV)*

Vid palliativ vård kan subkutan Dexamethasone phosphate hemeln administreras genom injektion eller kontinuerlig subkutan infusion (CSCI). Doser varierar vanligtvis mellan 4,8 mg och 19,3 mg under 24 timmar, med beaktande av lokala kliniska riktlinjer, och bör titreras enligt svar.

Pediatrik population

- *Cerebralt ödem på grund av bakteriell hjärnhinneinflammation*

0,4 mg/kg kroppsvikt hos barn var 12:e timme under 2 dagar, med början före den första administreringen av antibiotika.

- *Posttraumatisk chock och förebyggande av posttraumatisk ARDS*
Initialt 40 mg intravenöst (i.v.) hos barn som upprepas efter 12 timmar.
- *Behandling av COVID-19*
Ungdomar i åldern 12 år och äldre rekommenderas att ge 6 mg/dos intravenöst en gång dagligen i upp till 10 dagar.
Behandlingstiden bör styras av kliniskt svar och individuella patientbehov.
- *Anafylaktisk chock*
40 mg intravenöst (i.v.) till barn efter en initial intravenös adrenalininjektion, dosen kan upprepas vid behov.
- *Allvarlig akut astmaattack*
0,15–0,3 mg/kg kroppsvikt intravenöst (i.v.) eller 1,2 mg/kg kroppsvikt som en bolus, följt av 0,3 mg/kg var 4–6 timmar. Dessutom kan aminofyllin administreras intravenöst.
- *Profylax och behandling av postoperativa kräkningar*
0,15–0,5 mg/kg kroppsvikt hos barn äldre än 2 år med en maximal dos på 16 mg.

Dexamethasone phosphate hameln rekommenderas vanligtvis inte för prematura nyfödda eller nyfödda (se avsnitt 2 och 4.4).

Dexamethasone phosphate hameln innehåller propylenglykol (20 mg per ml), därför ska det användas med **försiktighet** hos spädbarn och barn yngre än 5 år, särskilt om höga doser krävs eller långvarig behandling övervägs (se avsnitt 2 och 4.4).

Lokal användning

Den vanliga rekommenderade dosen för lokal infiltration eller intraartikulär administrering är 4–8 mg. En lägre dos på 2 mg behövs vanligtvis för en injektion i en liten led.

Användning hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

På grund av produktens propylenglykolinnehåll krävs medicinsk övervakning hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 2 och 4.4).

Vid hypotyros eller levercirros kan jämförelsevis låga doser räcka, eller en dosreduktion kan vara nödvändig.

Administreringssätt

Administreringens varaktighet beror på indikationen.

Dexamethasone phosphate hameln kan ges utan blandning eller spädning.

Intravenös, intramuskulär, intraartikulär injektion eller infiltration.

Alternativt kan Dexamethasone phosphate hameln tillsättas, förlust av styrka, natriumklorid 0,9 %, glukos 5 % eller Ringers lösning och ges genom intravenös infusion:

- kontinuerligt eller intermittent eller via droppslang hos vuxna
- över 15–20 minuter hos barn.

Vid palliativ vård kan Dexamethasone phosphate hameln spädas med 0,9 % natriumkloridlösning och ges genom kontinuerlig subkutan infusion (CSCI).

Infusionsblandningar måste användas inom 24 timmar och vanlig aseptisk teknik för injektioner bör följas.

Intraartikulär injektion ska ges under strikta aseptiska förhållanden. En enda intraartikulär injektion räcker i allmänhet för att framgångsrikt lindra symtom. Om en ytterligare injektion anses nödvändig, bör denna ges tidigast 3–4 veckor senare. Antalet injektioner per led bör begränsas till 3–4. Speciellt efter varje injektion i följd indikeras en medicinsk undersökning av leden.

Lokal infiltration bör utföras under stränga aseptiska förhållanden i området med de allvarligaste smärtorna eller senfästet. Försiktighet bör iaktas för att inte ge injektionen direkt i senan. Administrering med korta intervaller bör undvikas.

Om höga doser krävs för en enda behandling bör användning av dexametasonläkemedel med högre styrka/volymer övervägas.

För instruktioner om utspädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- För lokal intraartikulär injektion: infektion i leden eller i närheten av leden som behandlas, bakteriell artrit, instabila leder, blödningsstörningar (spontana eller på grund av antikoagulantia), periartikulär förkalkning, avaskulär bennekros, senbristning, Charcot-led.
- För lokal infiltrationsbehandling: infektion på administreringsstället som inte behandlas primärt med antiinfektionsbehandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Efter administrering av Dexamethasone phosphate hameln har allvarliga anafylaktiska reaktioner observerats hos enskilda patienter med cirkulationsstörningar, hjärtstopp, arytmier, bronkospasm och/eller blodtrycksfall/-höjning.

På grund av immunsuppression kan behandling med Dexamethasone phosphate hameln leda till en ökad risk för bakterie-, virus-, parasitiska, opportunistiska och svampinfektioner. Symtom på en befintlig eller utvecklande infektion kan maskeras, vilket försvårar diagnosen. Latenta infektioner, såsom tuberkulos eller hepatit B, kan återaktiveras.

Om under behandling med Dexamethasone phosphate hameln uppstår ovanligt stressande situationer eller fysisk stress (trauma, kirurgiskt ingrepp, förlösning etc.) kan en övergående dosökning behövas.

Behandling med systemiska kortikosteroider ska inte avbrytas för patienter som redan behandlas med systemiska (orala) kortikosteroider av andra skäl (t.ex. patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom) men som inte behöver extra syrgas.

Särskilda försiktighetsåtgärder:

Behandling med Dexamethasone phosphate hameln bör endast övervägas när det är absolut nödvändigt och med ytterligare riktad antiinfektionsbehandling vid följande sjukdomar:

- Akuta virusinfektioner (hepatit B, *Herpes zoster*, *Herpes simplex*, vattkoppor, herpeskeratit)
- HBsAg-positiv kronisk aktiv hepatit
- Cirka 8 veckor före och upp till 2 veckor efter vaccinationer med levande vacciner
- Systemiska svampinfektioner
- Parasiter (t.ex. nematoder)
- Hos patienter som misstänks för eller med bekräftad strongyloidiasis (trådmaskinfektion) kan glukokortikoider leda till aktivering och storskalig spridning av parasiter.
- Poliomyelit
- Lymfadenit efter BCG-immunisering

- Akuta och kroniska bakterieinfektioner
- Vid tuberkulos i anamnesen, använd endast med tuberkulostatiskt skydd

Behandling med Dexamethasone phosphate hameln bör endast övervägas när det är absolut nödvändigt och med ytterligare specifik behandling vid följande sjukdomar:

- Magsår i mag-tarmkanalen
- Osteoporos
- Allvarlig hjärtsvikt
- Dåligt/otillräckligt kontrollerad hypertoni
- Dåligt/otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus
- Psykiatrisk sjukdom (inklusive tidigare anamnes av tillståndet), inklusive självmordstendenser. Neurologisk eller psykiatrisk övervakning rekommenderas.
- Smal- och vidvinkelglaukom. Oftalmologisk övervakning och samtidig behandling mot glaukom rekommenderas.
- Sår på hornhinnan och skador på hornhinnan. Oftalmologisk övervakning och samtidig behandling rekommenderas.

Synstörningar

Vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider kan synstörningar uppstå. Om en patient uppvisar symtom som dimsyn eller andra synstörningar, bör hänvisning till en ögonläkare för att bedöma möjliga orsaker övervägas. Dessa inkluderar grå starr, glaukom eller sällsynta sjukdomar, t.ex. central serös korioretinopati (CSC), som har rapporterats efter användning av systemiska kortikosteroider eller topikala kortikosteroider.

På grund av risken för tarmperforering får Dexamethasone phosphate hameln endast användas när det är absolut nödvändigt och noggrann övervakning bör säkerställas vid följande samtidigt tillstånd:

- Svår ulcerös kolit med risk för perforering, eventuellt även utan peritoneal irritation
- Divertikulit
- Enteroanastomoser (omedelbart efter operation)

Tecken på peritoneal irritation efter gastrointestinal perforering kan saknas hos patienter som får höga doser av glukokortikoider.

Under behandling med Dexamethasone phosphate hameln hos diabetespatienter bör ökade krav på insulin eller orala antidiabetika tas i beaktan.

Under behandling med Dexamethasone phosphate hameln, särskilt när höga doser används och hos patienter med dåligt kontrollerad hypertoni, är blodtrycksmätningar nödvändiga.

Patienter med svår hjärtsvikt måste övervakas noggrant, eftersom det finns en risk för försämring.

Det finns en risk för bradykardi om höga doser av dexametason används.

Svåra anafylaktiska reaktioner kan också förekomma.

Risken för senrelaterade symtom, tendinit och senbristningar ökar när fluorokinolon och glukokortikoider administreras tillsammans.

Befintlig *myasthenia gravis* kan försämrans under behandling med Dexamethasone phosphate hameln.

Immuniseringar med inaktiverade (avdödade) vacciner kan i princip genomföras. Det måste dock tas med i beräkningen att immunsvaret och därmed immuniseringens framgång kan försämrans om högre doser av kortikosteroider används.

Om höga doser av kortikosteroid används bör ett tillräckligt stort kalsiumintag säkerställas och dietbegränsning av natriumintag kan vara nödvändig. Serumnivån av kalium bör övervakas.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive produkter som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen bör undvikas om inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar, i vilket fall patienter bör övervakas med avseende på systemiska kortikosteroidbiverkningar.

Plötsligt avbrytande av behandling med Dexamethasone phosphate hameln som administrerats i mer än cirka 10 dagar kan leda till förvärring eller återfall av den underliggande sjukdomen och till förekomst av akut binjuresvikt/kortisonavbrottsyndrom. Därför bör dosen sänkas långsamt när behandlingen avbryts.

Vissa virussjukdomar som vattkoppor eller mässling kan ha ett särskilt allvarligt förlopp hos patienter som behandlas med glukokortikoider. Immunsupprimerade patienter utan en viss anamnes av vattkoppor eller mässling löper särskild risk. Om dessa patienter kommer i kontakt med individer som lider av mässling eller vattkoppor under behandling med Dexamethasone phosphate hameln, bör förebyggande behandling påbörjas vid behov.

Efter marknadsföring har tumörlösslundrom (TLS) rapporterats hos patienter med hematologiska maligniteter efter användning av dexametason ensamt eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Patienter med hög risk för TLS, såsom patienter med hög celldelningsfrekvens, stor tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel, ska följas upp noga och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Vid intravenös administrering ska injektionen ges långsamt under 2–3 minuter. Efter en för snabb administrering kan korta och i huvudsak ofarliga biverkningar uppträda i form av obehaglig stickningar eller parestesier, som varar upp till 3 minuter.

Dexamethasone phosphate hameln är endast avsett för kortvarig användning. Om detta läkemedel administreras under en lång period måste ytterligare varningar och försiktighetsåtgärder tas i beaktan för läkemedel som innehåller glukokortikoider avsedda för långvarig användning.

Efter lokal administration måste möjliga systemiska biverkningar och interaktioner beaktas.

Den intraartikulära administreringen av glukokortikoider ökar risken för ledinfektioner. Långvarig och upprepade användning av glukokortikoider i vikt bärande leder kan leda till en försämring av slitagerelaterade lesioner på grund av eventuell överbelastning av leden efter en minskning av smärta eller andra symptom.

Barn och ungdomar

Under tillväxtfasen hos barn bör Dexamethasone phosphate hameln endast administreras efter bedömning av nytta och risker.

Prematura nyfödda

Tillgängliga bevis tyder på långvariga utvecklingsneurologiska biverkningar efter tidig behandling (< 96 timmar) hos prematura spädbarn med kronisk lungsjukdom vid startdoser på 0,25 mg/kg två gånger dagligen.

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).

Propylenglykolinhåll

På grund av produktens propylenglykolinhåll (20 mg per ml) bör försiktighet iaktas när höga doser av Dexamethasone phosphate hameln används hos spädbarn och barn yngre än 5 år och/eller under längre tid (se avsnitt 2 och 4.2). Särskilt följande pediatrika populationer riskerar att utveckla propylenglykoltoxicitet:

- *Nyfödda (nyfödda barn yngre än 4 veckor)*

Dexamethasone phosphate hameln rekommenderas inte för användning hos prematura nyfödda eller nyfödda. Efter en noggrann individuell bedömning kan produkten dock övervägas för nyfödda om användningen av produkten enligt hälso- och sjukvårdspersonalens /en förskrivares bedömning överväger potentiella risker.

När doser över 0,05 ml/kg/dag av Dexamethasone phosphate hameln krävs hos nyfödda kan motsvarande dos av propylenglykol överstiga **säkerhetsgränsen på 1 mg/kg/dag**. Att överskrida denna säkerhetsgräns hos nyfödda kan orsaka allvarliga biverkningar vid samtidig administrering med något substrat för alkoholdehydrogenas, såsom etanol, särskilt om de ges andra läkemedel som innehåller propylenglykol eller alkohol. Noggrann medicinsk övervakning av eventuella tecken på toxicitet är nödvändig.

- *Spädbarn (barn äldre än 4 veckor) och barn yngre än 5 år*

När doser över 2,5 ml/kg/dag av Dexamethasone phosphate hameln krävs kan motsvarande dos av propylenglykol överstiga säkerhetsgränsen **på 50 mg/kg/dag**. Samtidig administrering av propylenglykol i doser på 50 mg/kg/dag och högre med något substrat för alkoholdehydrogenas (såsom etanol) kan orsaka allvarliga biverkningar hos **spädbarn** och **barn yngre än 5 år**, särskilt om de får andra läkemedel som innehåller propylenglykol eller alkohol. Dexamethasone phosphate hameln bör därför användas med försiktighet i denna population.

Under tillväxtfasen hos barn bör Dexamethasone phosphate hameln endast administreras efter bedömning av nytta och risker.

Äldre

Eftersom äldre patienter löper större risk för osteoporos, bör Dexamethasone phosphate hameln endast administreras efter bedömning av nytta och risker.

Nedsatt lever- och njurfunktion

På grund av produktens propylenglykolinnehåll är frekvent medicinsk övervakning nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion eller med leversvikt, eftersom olika biverkningar som tillskrivs propylenglykol har rapporterats såsom nedsatt njurfunktion (akut tubulär nekros), akut njursvikt och leversvikt (se avsnitt 2 och 4.2). Daglig exponering för propylenglykol hos dessa patienter bör inte överstiga **50 mg/kg**, vilket motsvarar 2,5 ml/kg / dag av Dexamethasone phosphate hameln.

Användning av Dexamethasone phosphate hameln kan leda till positiva resultat i dopningstester.

Natrium

Detta läkemedel innehåller upp till 1,9 mmol (43 mg) natrium per maximal enstaka dos av läkemedlet (350 mg för en person med 70 kg kroppsvikt), vilket motsvarar 2,15 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns en ökad risk för gastrointestinala sår och blödningar vid användning med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), salicylater och indometacin.

Halveringstiden för glukokortikoider kan öka vid användning med östrogener (t.ex. ägglossningshämmare) och därför kan kortikoideffekten förbättras.

Läkemedel som inducerar CYP3A4 såsom fenytoin, barbiturater, karbamazepin, primidon, rifampicin kan öka kortikosteroiders metaboliska clearance, vilket kan leda till minskade läkemedelskoncentrationer i blodet och minskad fysiologisk aktivitet. Dosen kan behöva ökas.

CYP3A4-hämmare (inklusive ketokonazol, itraconazol och kobicistat) kan minska clearance av dexametason, vilket kan leda till en ökad farmakologisk effekt och binjuresuppression/Cushings

syndrom. Kombinationen bör undvikas om inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar. I detta fall bör patienter övervakas med avseende på systemiska kortikosteroideffekter.

Efedrin kan öka metabolismen av glukokortikoider och därmed minska den farmakologiska effekten.

Samtidig behandling med ACE-hämmare (angiotensinkonverterande enzym) kan öka risken för ändringar i antalet blodkroppar.

Digoxintoxicitet (hjärtglykosider) kan utfällas av kortikosteroider via effekten av elektrolytobalans (kaliumbrist).

När kortikosteroider administreras samtidigt med kaliumnedbrytande diuretika eller laxermedel ska patienter observeras noggrant för utveckling av hypokalemi på grund av ökad kaliumutsöndring.

Effekten av kumarinantikoagulantia kan förändras genom samtidig kortikosteroidbehandling. Protrombintiden bör kontrolleras ofta hos patienter som får kortikosteroider och kumarinantikoagulantia samtidigt för att undvika spontan blödning. En dosjustering av antikoagulantia kan vara nödvändig vid samtidig användning.

De önskade effekterna av hypoglykemiska medel (inklusive insulin) motverkas med kortikosteroider.

Vid samtidig användning av glukokortikoider med atropin eller andra antikolinergika kan det intraokulära trycket öka.

Långvarig muskelavslappning kan uppstå när icke-depolariserande muskelavslappande medel används samtidigt med glukokortikoider.

Kortikosteroider kan minska koncentrationen av praziquantel i blodet.

Det finns en ökad risk för myopati och kardiomyopati när dexametason används samtidigt med klorokin, hydroxiklorokin och meflokin.

Efter administrering av protirelin kan sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) öka.

Vid samtidig administrering med andra immunsuppressiva medel finns en ökad känslighet för infektioner och möjlig försämring eller manifestation av latenta infektioner. Dessutom ökar nivån av cyklosporin i blodet och även risken för cerebrala anfall ökar i kombination med cyklosporin.

Samtidig användning med fluorokinoloner kan öka risken för senrelaterade symtom.

Hudreaktioner vid allergitester kan undertryckas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dexametason passerar placentan.

Under graviditet, särskilt under den första trimestern, ska dexametason endast ges efter bedömning av nytta och risker. Kortikosteroider bör endast ordineras när fördelarna för modern och barnet överväger riskerna.

Vid administrering under långa perioder eller upprepade gånger under graviditet kan kortikosteroider öka risken för intrauterin tillväxthämning.

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.

Administrering av kortikosteroider hos dräktiga djur kan orsaka abnormiteter i fostrets utveckling inklusive gomspalt, intrauterin tillväxthämning och effekter på hjärntillväxt och utveckling. Det finns inga bevis för att kortikosteroider resulterar i en ökad förekomst av medfödda abnormiteter, såsom gomspalt/läppspalt hos människa (se avsnitt 5.3).

Om modern behandlas med glukokortikoider i slutet av graviditeten finns en risk för atrofi av binjurebarken hos fostret vilket kan kräva ersättningsbehandling hos det nyfödda barnet.

Dexamethasone phosphate hameln innehåller propylenglykol. Även om propylenglykol inte har visat sig orsaka reproduktionstoxicitet eller utvecklingstoxicitet hos djur eller människor, kan det nå fostret. Dexamethasone phosphate hameln bör användas med försiktighet under graviditet. En noggrann bedömning av de potentiella fördelarna och därmed sammanhängande risker vid behandling med steroider och propylenglykoladministrering bör göras på individuell basis.

Amning

Dexametason utsöndras i bröstmjolk. Det är ännu inte känt om dexametason är skadligt för barnet.

Dexamethasone phosphate hameln bör endast användas med ammande kvinnor som ammar när det är absolut nödvändigt. En noggrann bedömning av de potentiella fördelarna och därmed sammanhängande risker med behandlingen måste göras på individuell basis.

Om högre doser är nödvändiga för behandling av en sjukdom, ska amningen avbrytas.

Dexamethasone phosphate hameln innehåller propylenglykol som också har detekterats i bröstmjolk. Även om propylenglykol inte har visat sig orsaka reproduktionstoxicitet eller utvecklingstoxicitet hos djur och människor ska Dexamethasone phosphate hameln användas med försiktighet av ammande kvinnor. En noggrann bedömning av de potentiella fördelarna och därmed sammanhängande risker vid behandling med steroider och propylenglykoladministrering bör göras på individuell basis.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dexamethasone phosphate hameln har ingen eller försumbar inflytande på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Detsamma gäller för arbete i farlig miljö.

4.8 Biverkningar

Risken för biverkningar är låg vid kortvarig behandling med dexametason. Vid kortvarig parenteral behandling med hög dos måste dock risken för elektrolytförändringar, ödem, möjlig ökning av blodtrycket, hjärtsvikt, hjärtarytmier eller kramper övervägas, och även kliniska manifestationer av en infektion bör förväntas. Läkare bör vara uppmärksamma på risken för mag-och tarmsår som ofta är stressrelaterade, och som kan vara relativt asymtomatiska under kortikosteroidbehandling, och en minskning av glukostoleransen.

Incidensen av förväntade biverkningar, inklusive hämning av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln, korrelerar med läkemedlets relativa styrka, dosering, tidpunkt för administrering och behandlingens varaktighet (se avsnitt 4.4).

Frekvensen för biverkningarna presenteras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Okänt	Maskering av infektioner, manifestation, förvärring eller återaktivering av virusinfektioner, svampinfektioner, bakterie-, parasit- och opportunistiska infektioner, aktivering av strongyloidiasis (se avsnitt 4.4).
Blodet och lymfsystemet	Okänt	Måttlig leukocytos, lymfopeni, eosinopeni, polycytemi.
Immunsystemet	Okänt	Överkänslighetsreaktioner (t.ex. läkemedelsinducerat exantem), allvarliga anafylaktiska reaktioner, såsom arytmier, bronkospasmer, högt blodtryck eller hypotoni, cirkulationskollaps, hjärtstillestånd, försvagning av immunsystemet.
Endokrina systemet	Okänt	Cushings syndrom (typiska symtom: månansikte, bukfetma och överflöd), binjuresuppression (se avsnitt 4.4).
Metabolism och nutrition	Okänt	Natriumretention med ödem, ökad kaliumförlust (var uppmärksam på arytmier), viktökning, minskad glukostolerans, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi, ökad aptit.
Psykiska störningar	Okänt	Depressioner, irritation, eufori, ökad drift, psykos, mani, hallucinationer, påverkad labilitet, ångestkänslor, sömnstörningar, självmordstendenser.
Centrala och perifera nervsystemet	Okänt	Cerebral pseudotumör, manifestation av latent epilepsi, ökning av sannolikheten för anfall vid uppvisad epilepsi.
Ögon	Okänt	Katarakt, i synnerhet med bakre subkapsulär opacifiering, glaukom, förvärring av symtom vid hornhinnesår, ökad risk för virus-, svamp- och bakterieinfektioner i ögat, förvärring av bakteriell inflammation i hornhinnan, ptos, mydriasis, kemos, iatrogen skleral perforering, korioretinopati. I sällsynta fall reversibel exoftalmos. Dimsyn (se även avsnitt 4.4).
Hjärtat	Okänt	Hypertrofisk kardiomyopati hos för tidigt födda spädbarn (se avsnitt 4.4).
Blodkärl	Okänt	Hypertension, ökad risk för åderförkalkning och trombos, vaskulit (även som abstinenssyndrom efter långvarig behandling), ökad kapillärbräcklighet.

Magtarmkanalen	Okänt	Mag-tarmsår, mag-tarmblödningar, pankreatit, gastriska symtom.
Hud och subkutan vävnad	Okänt	Striae rubrae, atrofi, teleangiektasi, petekier, ekkymoser, hypertrikos, steroidakne, rosacea-liknande (perioral) dermatit, förändringar i hudpigmentering.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Okänt	Myopati, muskelatrofi och svaghet, steroidmyopati, osteoporos (dosberoende också möjligt efter en kort behandling), aseptisk bennekros, senrelaterade symtom, tendinit, senbristning, epidural lipomatos, tillväxthämning hos barn.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Okänt	Störningar i könshormonsekretion (orsakar oregelbunden menstruation samt amenorré, hirsutism, impotens).
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Okänt	Fördröjd sår-läkning.

Lokal användning:

Lokala irritationer och intoleranser är möjliga (värmekänsla, relativt ihållande smärta). Utveckling av hudatrofi och atrofi av subkutan vävnad vid injektionsstället kan inte uteslutas om kortikosteroider inte injiceras försiktigt i en ledhålighet.

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 via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom:

Akuta förgiftningar med dexametason har aldrig rapporterats. Vid kronisk överdosering förväntas intensifierade biverkningar (se avsnitt 4.8), särskilt i förhållande till det endokrina systemet, metabolism och elektrolytbalans.

Inget motgift är tillgängligt. Behandling är förmodligen inte indicerad för reaktioner på grund av kronisk förgiftning, såvida inte patienten har ett tillstånd som gör att patienten blir ovanligt mottaglig för biverkningar från kortikosteroider. I detta fall bör symptomatisk behandling inledas vid behov.

Anafylaktiska reaktioner och överkänslighetsreaktioner kan behandlas med adrenalin, konstgjord andning med positivt tryck, och aminofyllin.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB02

Farmakodynamisk effekt

Dexametason är en monofluorerad glukokortikoid med uttalade antiallergiska, antiflogistiska och membranstabiliserande egenskaper och effekter på kolhydrat-, protein- och fettmetabolismen.

Dexametason har verkningar och effekter av andra basiska glukokortikoider och är bland de mest aktiva ämnen i sin klass.

Dexametason har ungefär 7,5 gånger större glukokortikoideffekt än prednisolon och prednison, och dess effekt är 30 gånger mer potent än hydrokortison; det finns inga mineralokortikoideffekter.

Den biologiska effekten av glukokortikoider såsom dexametason härrör från aktivering av transkriptionen av kortikosteroidkänsliga gener. De antiinflammatoriska, immunsuppressiva och antiproliferativa effekterna framkallas bland andra mekanismer genom minskad bildning, frisättning och aktivitet av inflammatoriska mediatorer och genom hämning av de specifika funktionerna och migrationen av inflammatoriska celler. Dessutom förhindras eventuellt effekten av sensibiliserade T-lymfocyter och makrofager på målceller av kortikosteroider.

Om långvarig kortikoidmedicinering är nödvändig måste den möjliga induktionen av övergående binjurinsufficiens beaktas. Hämning av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln beror delvis på enskilda faktorer.

Klinisk effekt och säkerhet - COVID-19

Klinisk effekt

RECOVERY-prövningen (Randomized Evaluation of COVID-19 thERapY)¹ är en prövarinitierad, individuellt randomiserad, kontrollerad, öppen, adaptiv plattformstudie för att utvärdera effekterna av potentiella behandlingar hos patienter på sjukhus med COVID-19.

Prövningen genomfördes vid 176 sjukhus i Storbritannien.

6 425 patienter randomiserades för att få antingen dexametason (2 104 patienter) eller endast vanlig vård (4 321 patienter). 89 % av patienterna hade laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion.

Vid randomisering fick 16 % av patienterna invasiv mekanisk ventilation eller extrakorporeal membransyresättning, 60 % fick endast syre (med eller utan icke-invasiv ventilation) och 24 % fick ingendera.

Medelåldern för patienter var 66,1 +/- 15,7 år. 36 % av patienterna var kvinnor. 24 % av patienterna hade diabetes i anamnesen, 27 % hade hjärtsjukdomar och 21 % hade kronisk lungsjukdom.

Primär slutpunkt

Dödligheten vid 28 dagar var signifikant lägre i dexametasongruppen än i den vanliga vårdgruppen, med dödsfall rapporterade hos 482 av 2 104 patienter (22,9 %) respektive 1 110 av 4 321 patienter (25,7 %) (frekvenskvot, 0,83; 95 % konfidensintervall [CI], 0,75 till 0,93; P < 0,001).

I dexametasongruppen var förekomsten av dödsfall lägre än i den vanliga vårdgruppen bland patienter som fick invasiv mekanisk ventilation (29,3 % jämfört med 41,4%; hastighetsförhållande, 0,64; 95 % KI, 0,51 till 0,81) och hos dem som får extra syrgas utan invasiv mekanisk ventilation (23,3 % jämfört med 26,2 %; frekvenskvot, 0,82; 95 % KI, 0,72 till 0,94).

Det fanns ingen tydlig effekt av dexametason bland patienter som inte fick andningsstöd vid randomisering (17,8 % jämfört med 14,0 %; frekvenskvot, 1,19; 95 % KI, 0,91 till 1,55).

¹ www.recoverytrial.net

Sekundära slutpunkter

Patienter i dexametasongruppen hade en kortare sjukhusvistelse än patienter i den vanliga vårdgruppen (medianvärde, 12 dagar jämfört med 13 dagar) och en större sannolikhet för utskrivning vid liv inom 28 dagar (frekvenskvot, 1,10; 95 % KI, 1,03 till 1,17).

I linje med den primära slutpunkten observerades den största effekten avseende utskrivning inom 28 dagar bland patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering (frekvenskvot 1,48; 95 % KI 1,16, 1,90), följt av endast syre (frekvenskvot, 1,15; 95 % KI 1,06–1,24) utan någon fördelaktig effekt hos patienter som inte fick syre (frekvenskvot 0,96; 95 % KI 0,85–1,08).

Resultat	Dexametason (N = 2104)	Vanlig vård (N = 4 321) nr / totalt nr av patienter (%)	Ränta eller riskkvot (95 % KI) *
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)

* Frekvenskvoter har justerats för ålder med avseende på utfall av 28-dagars dödlighet och utskrivning från sjukhus. Riskförhållandena har justerats för ålder med avseende på resultatet av mottagande av invasiv mekanisk ventilation eller dödsfall och dess delkomponenter.

† Undantagna från denna kategori är patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering.

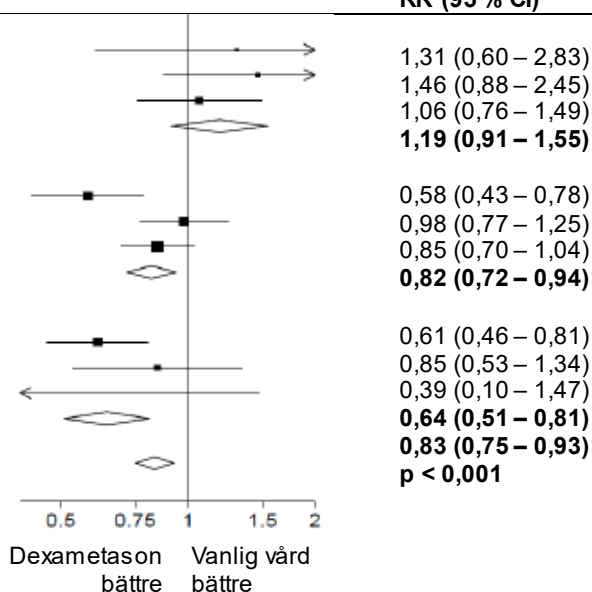
Säkerhet

Det fanns fyra allvarliga biverkningar (SAE) relaterade till studiebehandlingen: två SAE:s av hyperglykemi, en SAE av steroidinducerad psykos och en SAE av en övre gastrointestinal blödning. Alla händelser upphörde.

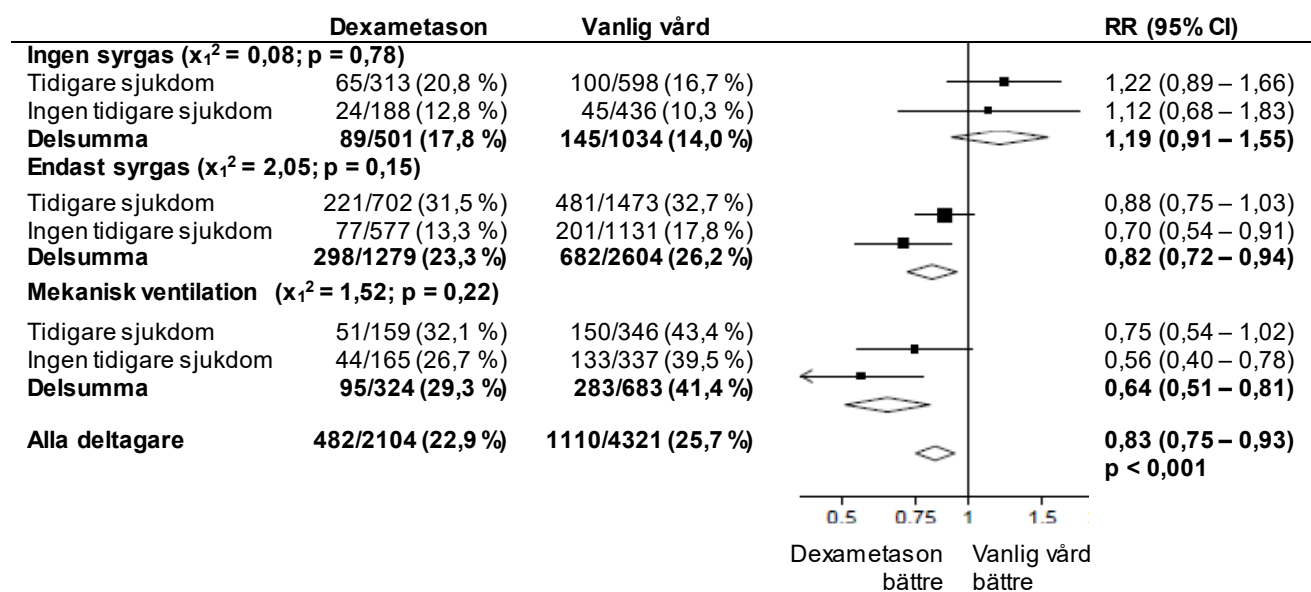
Undergruppsanalyser

Effekter av tilldelning av DEXAMETASON på 28-dagars dödlighet, enligt ålder samt andningsstöd som mottagits vid randomisering²

	Dexametason	Vanlig vård	RR (95 % CI)
Ingen syrgas ($\chi^2 = 0,70$; $p = 0,40$)			
< 70	10/197 (5,1 %)	18/462 (3,9 %)	1,31 (0,60 – 2,83)
≥ 70 < 80	25/114 (21,9 %)	35/224 (15,6 %)	1,46 (0,88 – 2,45)
≥ 80	54/190 (28,4 %)	92/348 (26,4 %)	1,06 (0,76 – 1,49)
Delsumma	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)	1,19 (0,91 – 1,55)
Endast syrgas ($\chi^2 = 2,54$; $p = 0,11$)			
< 70	53/675 (7,9 %)	193/1473 (13,1 %)	0,58 (0,43 – 0,78)
≥ 70 < 80	104/306 (34,0 %)	178/531 (33,5 %)	0,98 (0,77 – 1,25)
≥ 80	141/298 (47,3 %)	311/600 (51,8 %)	0,85 (0,70 – 1,04)
Delsumma	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)	0,82 (0,72 – 0,94)
Mekanisk ventilation ($\chi^2 = 0,28$; $p = 0,60$)			
< 70	66/269 (24,5 %)	217/569 (38,1 %)	0,61 (0,46 – 0,81)
≥ 70 < 80	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)
Delsumma	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)	0,64 (0,51 – 0,81)
Alla deltagare	482/2104 (22,9 %)	1 110/4321 (25,7 %)	0,83 (0,75 – 0,93)



Effekter av allokering till DEXAMETASON på 28-dagars dödlighet genom andningsstöd som mottagits vid randomisering och tidigare kronisk sjukdom.³



^{2,3} (källa: Horby P. ym., 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 binder sig till plasmaproteiner i mindre grad än de flesta andra kortikosteroider och uppskattas till cirka 77 %. Dexametason binds till plasmaproteiner på ett dosberoende sätt. Vid mycket höga doser cirkulerar den största delen fritt i blodet. Vid hypoalbuminemi ökar andelen obunden (aktiv) kortikoid. Efter intravenös applicering av radioaktivt markerad dexametason hos människor, uppmättes maximala dexametasonnivåerna i cerebrospinalvätskan, dvs. cirka 1/6 av motsvarande plasmakoncentration. Plasmahalveringstiden för dexametason är cirka 190 minuter.

Med en biologisk halveringstid på över 36 timmar tillhör dexametason en av de mycket långverkande glukokortikoiderna. På grund av den långvariga effekten kan kontinuerliga dagliga doser därför leda till ackumulering och överdosering.

Eliminering

(Serum-)eliminationshalveringstiden för dexametason hos vuxna är i genomsnitt cirka 250 minuter (+ 80 minuter).

Utsöndringen sker till stor del i njurarna i form av fri dexametasonalkohol. En viss metabolism äger rum och metaboliterna utsöndras huvudsakligen som glukuronater eller sulfater, likaledes till stor del genom njurarna. Upp till 65 % av en dos utsöndras i urinen på 24 timmar. Störningar i njurfunktionen påverkar inte eliminering av dexametason väsentligen. Å andra sidan förlängs eliminationshalveringstiden vid allvarlig leversjukdom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut förgiftning:

LD₅₀ för dexametason efter en enda oral applicering inom de första 7 dagarna i möss är 16 g/kg kroppsvikt och i råttor mer än 3 g/kg kroppsvikt. Efter en enda subkutan applicering är LD₅₀ hos möss mer än 700 mg /kg kroppsvikt och hos råttor cirka 120 mg/kg kroppsvikt under de första 7 dagarna. Vid

observation under en period på 21 dagar sjunker dessa värden, vilket tolkas som ett resultat av allvarliga infektionsfrisatta sjukdomar, orsakade av hormoninducerad immunsuppression.

Kronisk toxicitet:

Det finns ingen information om kronisk toxicitet hos människor eller djur. Kortikoidinducerade manifestationer av berusning har aldrig rapporterats. Vid relativt långvarig behandling med doser över 1,5 mg/dag ska markerade biverkningar förväntas (se avsnitt 4.8).

Mutagen och cancerframkallande potential:

Tillgängliga studieresultat för glukokortikoider innehåller inga bevis för kliniskt relevanta genotoxiska egenskaper.

Reproduktionstoxicitet:

I experimentella djurstudier observerades gomsplatt hos råttor, möss, hamstrar, kaniner, hundar och primater, men inte hos hästar eller får. I vissa fall kombinerades dessa avvikelser med defekter i centrala nervsystemet och hjärtat. Hos primater observerades förändringar i hjärnan efter exponering. Dessutom kan den intrauterina tillväxten försenas. Alla dessa effekter observerades vid administrering av höga doser.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol
Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Dexametason är inkompatibelt med daunorubicin, doxorubicin, vankomycin, difenhydramin (med lorazepam och metoklopramid) och metamaminolbitartrat och ska därför inte blandas med lösningar som innehåller dessa läkemedel. Dexametason är också inkompatibelt med doxapram och glykopyrrolat i spruta och med ciprofloxacin, idarubicin och midazolam vid injektioner på Y-stället (1:1-blandning).

Kompatibilitetsdata för dexametason som ges kontinuerligt under 24 timmar via SC-sprutdrivare:

- Kompatibel med metoklopramid och morfin
- Möjlig inkompatibilitet med oktreotid (somatostatinanalog)
- Utfällningar vid användning med följande: cyklizin, midazolam, haloperidol, levomepromazin.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade ampuller: 2 år

Öppnade ampuller: Produkten ska användas omedelbart efter första öppningen.

Utspädd lösning:

Kemisk och fysisk stabilitet vid spädnings har visats i 24 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och skulle normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte utspädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Frys inte.
Förvara ampullen i ytterkartongen för att skydda mot ljus.

Förvaringsförhållanden efter öppnande eller utspädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av typ I av färglöst neutralt glas och enpunktsskäring (OPC), med en nominell volym på 1 ml eller 2 ml.
Förpackningen innehåller 5 eller 10 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

När Dexamethasone phosphate hameln ges som intravenös infusion rekommenderas glukos 5 %, natriumklorid 0,9 % och Ringers lösning som utspädningsmedel. Den exakta koncentrationen av dexametason per infusionsbehållare bestäms av önskad dos, patientens vätskeintag och dropphastigheten.

Vid palliativ vård kan Dexamethasone phosphate hameln spädas med natriumklorid och ges genom kontinuerlig subkutan infusion (CSCI).

Lösningen bör inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar som är helt fria från partiklar ska användas.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala krav.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh, Inselstraße 1, 31787 Hameln, Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37116

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.11.2021

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.01.2022