



19. februar 2020

PRODUKTRESUMÉ

for

Dexavit, injektions-/infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.

29721

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dexavit

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml af opløsningen indeholder 4 mg dexamethasonphosphat som 4,37 mg dexamethasondinatriumphosphat. 4 mg dexamethasonphosphat svarer til 3,33 mg dexamethason.

Hver 1 ml ampul indeholder:

4 mg dexamethasonphosphat (som 4,37 mg dexamethasondinatriumphosphat) – svarer til 3,33 mg dexamethason.

Hver 5 ml ampul indeholder:

20 mg dexamethasonphosphat (som 21,85 mg dexamethasondinatriumphosphat) – svarer til 16,65 mg dexamethason.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

pH: 7-8,5.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

- Behandling af cerebralt ødem sekundært til hjernetumorer, neurokirurgiske indgreb, hjerneabscesser eller bakteriel meningitis
- Initial parenteral behandling af akutte svære udbredte hudtilstande som erythroderma, pemphigus vulgaris eller akut eksem

- Initial parenteral behandling af aktive faser af kollagenoser, f.eks. systemisk lupus erythematosus og især former, der berører de indre organer
- Behandling af svære infektionssygdomme (f.eks. brucellose og tuberkuløs meningitis), men kun som adjuverende behandling til passende antiinfektionsbehandling
- Profylakse og behandling af kvalme og opkastning fremkaldt af cytostatika samt som antiemetikum efter operation
- Kortvarig adjuvant behandling ved akutte udbrud eller forværring af reumatiske sygdomme
- Intra- og periartikulære brug ved inflammatoriske sygdomme som f.eks. reumatoid artrit, osteoartrit, periartrit og epicondylitis
- Behandling af infiltrationer som f.eks. non-bakteriel tendovaginit og bursit, periartrit, tendinopati, se pkt. 4.2 for injektion i infiltrationer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Generelt set initieres farmakologisk akut behandling med glukokortikoider med høje doser, der ofte administreres intravenøst eller intramuskulært. Afhængigt af indikationen og graden af patientens sygdom fortsættes den initiale dosis i nogle dage, før den nedtrappes eller nedsættes til den nødvendige vedligeholdelsesdosis. Vedligeholdelsesbehandlingen kan eventuelt også administreres oralt.

Det anbefales at den mindste dosis, der anvendes, er 0,4 mg svarende til 0,1 ml af produktet ved at bruge en 1 ml sprøjte til at trække Dexavit op fra ampullen.

Dexavit kan anvendes direkte eller tilsættes i en af følgende opløsninger og gives som infusion, se pkt. 6.6:

- 5 % glucose
- 0,9 % natriumchlorid
- Ringer-laktat

Det skal bemærkes, at dosisbehovet varierer og skal tilpasses individuelt afhængigt af sygdommen og patienten.

Dosering

Intravenøs (og intramuskulær) administration

- Subakutte former af cerebralt ødem: Administrer initialt 8 mg dexamethasonphosphat i.v. efterfulgt af 4 mg i.v. hver 6. time.
- Hjerneabsces: Initial dosis på 4-8 mg dexamethasonphosphat, 4-6 gange daglig. Dosis nedtrappes gradvist ved langvarig behandling.
- Bakteriel meningit: Før administration af den første antibiotikadosis, gives 0,15 mg/kg dexamethasonphosphat. Der fortsættes med denne dosis 4 gange daglig i de første dage af behandlingen.
- Akutte hudtilstande og kollagenose: Afhængigt af sygdommens art og omfang administreres daglige doser på 0,8-9 mg (0,2 – 2,25 ml) dexamethasonphosphat. Derefter administreres oral kortikosteroidbehandling i gradvist faldende doser.
- Svære infektionssygdomme: Først efter administration af passende antiinfektionsbehandling, fortsættes med i.v. administration af 4-20 mg/dag dexamethasonphosphat eller oral dexamethason i få dage.
- Profylakse og behandling af kvalme og opkastning efter operation: Administrer en enkelt dosis på 8-20 mg dexamethasonphosphat i.v. før operation. Hos børn på to år og derover administreres 0,15-0,5 mg/kg legemsvægt (højst 16 mg).

- Profylakse og behandling af kvalme og opkastning fremkaldt af kemoterapi: 10-20 mg dexamethasonphosphat i.v. eller oral dexamethason før kemoterapi påbegyndes. Om nødvendigt, administrer derefter 4-8 mg 2-3 gange daglig, enten oralt eller parenteralt i 1-3 dage (moderat emetogen kemoterapi) eller op til 6 dage (stærkt emetogen kemoterapi).
- Kortvarig co-adjuverende behandling ved akutte episoder eller forværring af reumatiske sygdomme: Den initiale dexamethason dosis er fra 0,8 til 9 mg daglig (0,2 – 2,25 ml), alt efter hvilken sygdom, der behandles. I mindre svære tilfælde kan doser på under 0,5 mg være tilstrækkelige, mens doser på mere end 9 mg kan være nødvendige i sværere tilfælde. Initial dosis bør opretholdes eller justeres, indtil patientens respons er tilfredsstillende. Hvis der ikke opnås et tilfredsstillende klinisk respons efter en rimelig periode, seponeres dexamethason, og patienten overgår til anden behandling.

Intraartikulær administration og injektion direkte i infiltrationer

Intraartikulære injektioner eller injektioner direkte ind i lokale infiltrationer administreres typisk ved doser på 0,4-6 mg (0,1-1,5 ml) dexamethason.

Administration

Dexavit 4 mg/ml injektionsvæske opløsning administreres ved injektion eller ved langsom i.v.-infusion. Dexavit kan også i henhold til indikationen administreres som intramuskulær-, intraartikulær-injektion eller som injektion direkte i infiltrationer.

Behandlingens varighed afhænger af indikationen.

Når der er opnået et gunstigt initialt respons, bør den korrekte vedligeholdelsesdosis bestemmes ved gradvist at nedsætte initialdosis til den laveste dosis, som opretholder det ønskede terapeutiske respons. Patienterne monitoreres nøje for tegn på, om der er behov for justering af dosis. Dosis bør nedsættes gradvist. Behandlingen bør ligeledes altid seponeres gradvist.

Pludselig seponering af medicinen efter mere end 10 dages behandling kan fremkalde akut binyreinsufficiens, og lægemidlet bør derfor nedtrappes gradvist.

Hvis det skønnes nødvendigt at fortsætte vedligeholdelsesbehandling efter den initiale behandling, bør muligheden for fortsat behandling med prednison/prednisolon overvejes, da disse lægemidler forårsager mindre binyresuppression.

Intra-artikulære injektioner er at betragte som svarende til åben ledkirurgi og skal derfor gives under strengt aseptiske forhold. En enkelt intra-artikulær injektion er normalt tilstrækkelig til at lindre symptomerne. Hvis en yderligere dosis skønnes nødvendig, bør denne administreres mindst 3-4 uger efter den første dosis. Antallet af injektioner pr. led bør begrænses til højst 3 eller 4. Medicinsk monitorering af leddet anbefales, især ved gentagne injektioner.

Infiltrationer

Dexavit 4 mg/ml, injektionsvæske opløsning bør injiceres i det infiltrerede område, hvor smerten er kraftigst, eller i senetilhæftningerne. Undgå injektioner med korte intervaller, og anvend strenge aseptiske forholdsregler. Vær særligt forsigtig med ikke at injicere opløsningen direkte i senen.

Nedsat nyrefunktion

Justering af dosis er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se også pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med alvorlig leversygdom kan det være nødvendigt at justere dosis (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed for det aktive stof eller for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Systemiske infektioner, medmindre specifik anti-infektiv terapi anvendes.

Administration af vacciner indeholdende levende virus eller bakterier er kontraindiceret til patienter, der får immunosuppressive doser af dexamethason.

Intra-artikulære injektioner er kontraindiceret i følgende tilfælde:

- Infektioner i eller meget tæt på det led, der skal behandles
- Bakteriel artrit
- Ustabilitet i det led, der skal behandles
- Blødningstendens (spontan eller på grund af antikoagulantia)
- Perartikulær forkalkning
- Avaskulær nekrose i knoglen
- Seneruptur
- Charcots led

Administration uden anden behandling af den tilgrundliggende årsag er kontraindiceret, når der er en infektion ved administrationsstedet.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Administration af glukokortikoider kan fremkalde binyreinsufficiens, især når der administreres høje doser i længere perioder.

Behandling med Dexavit kan på grund af immunsuppression øge risikoen for infektioner med bakterier, virus, svampe eller parasitter samt øge risikoen for opportunistiske infektioner. Symptomer på eksisterende infektioner eller infektioner, som er under udvikling, kan blive sløret og derved gøre det vanskeligere at stille en diagnose.

I situationer med fysisk belastning (f.eks. feber, uheld, operationer, fødsel) kan det være nødvendigt at øge den daglige glukokortikoid dosis midlertidigt.

Ved afslutning eller afbrydelse af langvarig glukokortikoidbehandling bør der tages højde for følgende risikofaktorer: Forværring eller recidiv af underliggende sygdom, akut binyreinsufficiens og steroidabstinenssyndrom.

Infektioner og vacciner

I tilfælde af en infektion skal der udvises forsigtighed og relevant behandling igangsættes. Høje doser af kortikosteroider kan påvirke aktiv immunisering. Hvis der er vaccineret med en levende vaccine kort før initiering af behandling med dexamethason, skal dexamethason indgives under tæt overvågning.

Patienten skal følges tæt i følgende tilfælde:

- Akutte og kroniske bakterieinfektioner: Anvend specifik antibiotikabehandling. Hos patienter med tuberkulose i anamnesen (risiko for reaktivering) bør Dexavit kun administreres i kombination med lægemidler mod tuberkulose.
- Lymfadenit efter BCG-vaccination.
- HBsAg-positiv kronisk hepatitis.
- Akutte virusinfektioner (f.eks. herpes zoster, herpes simplex, varicella, poliomyelitis, keratitis herpetica, mæslinger). Virussygdomme kan blive særligt alvorlige hos personer, der er i behandling med glukokortikoider.
- Det anbefales at udvise særlig forsigtighed hos patienter med svækket immunforsvar eller patienter, som ikke er immuniserede over for mæslinger eller skoldkopper, og som kan komme i kontakt med personer smittet med mæslinger eller skoldkopper.
- Systemiske mykoser og parasitære sygdomme (f.eks. nematoder, amøbeinfektion): Samtidig behandling med antimykotika og midler mod parasitter anbefales. Hos patienter med svær manifest Strongyloides-infestation eller mistanke herom, kan glukokortikoider forårsage aktivering og spredning.
- Dexamethason bør undgås indtil 8 uger efter levende vaccine er administreret. Hvis dexamethason indiceres kort tid efter (2 uger) bør patient overvåges nøje. Det skal dog bemærkes, at når der administreres høje doser glukokortikoider kan immunresponsen og dermed resultatet af vaccinationen kan blive kompromitteret.

Anafylaktiske reaktioner

Anafylaktiske og overfølsomheds reaktioner er rapporteret efter injektion af dexamethason. Disse reaktioner er meget sjældne og forekommer typisk hos patienter, der tidligere har reageret over for lægemidler.

Gastrointestinale sygdomme

På grund af risikoen for tarmperforation bør dexamethason i følgende tilstande kun administreres når det er strengt nødvendigt og under behørig overvågning:

- Svær colitis ulcerosa med risiko for perforation og irritation af peritoneum
- Diverticulitis
- Entero-anastomose (umiddelbart efter operation)

Tegn på peritoneal irritation efter gastrointestinal perforation kan være minimal eller fraværende hos patienter, som behandles med høje doser af kortikosteroider.

Mavesår: Samtidig behandling med sårhelende midler anbefales.

Fluoroquinoloner og glukokortikoider

Samtidig administration af fluoroquinoloner og kortikosteroider øger risikoen for sene sygdomme såsom tendinit og seneruptur

Myasthenia gravis

Samtidig myasthenia gravis kan initialt forværres under behandling med Dexavit.

Kardiovaskulær

Patienter bør overvåges nøje ved svært hjertesvigt eller ved hypertension, som er vanskelig at kontrollere, der er behandlet med antihypertensiva.

Administration af høje doser dexamethason kan forårsage bradykardi hos nogle patienter.

Ruptur af hjertemuskulaturen efter nylig infarkt i hjertemuskulaturen

Rapporter i litteraturen har vist, at der er en sammenhæng mellem brug af kortikosteroider og ruptur i den frie væg i venstre ventrikel efter en nylig hjerteinfarkt. Stor forsigtighed skal advises ved behandling med kortikosteroider i disse patienter.

Øjensygdomme

Snærvinklet glaukom, åbenvinklet glaukom, sår eller læsioner på hornhinden kan forværres ved behandling med glukokortikoider. Nøje oftalmologisk monitorering og passende behandling anbefales.

Diabetes

I tilfælde af Diabetes mellitus, som er vanskelig at kontrollere anbefales klinisk monitorering og justering af diabetesbehandling.

Psykiatriske tilstande, herunder selvmordsrisiko

Neurologisk og psykiatrisk monitorering af patienten anbefales.

Patienterne skal informeres om, at alvorlige psykiske reaktioner kan forekomme ved behandling med steroider administreret systemisk (se pkt. 4.8).

Osteoporosis

Der må, afhængigt af behandlingsvarigheden og den anvendte dosis, forventes en negativ påvirkning af kalciummetabolismen. Hos patienter med alvorlig osteoporose bør behandling med dexamethason kun anvendes i livstruende tilfælde eller i en kort periode.

Hvis nødvendigt, anbefales samtidig behandling med kalcium og D-vitamin. Især i tilfælde af forud eksisterende osteoporose bør en tillægsbehandling overvejes.

Kalium

Høje doser af dexamethason kræver tilstrækkeligt tilskud af kalium og begrænsning af salt i kosten. Derfor bør kaliumniveauet i plasma monitoreres.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Efter markedsføringen er der rapporteret om tumorlysesyndrom (TLS) hos patienter med hæmatologiske maligniteter efter brug af dexamethason alene eller i kombination med andre kemoterapeutiske midler. Patienter med høj risiko for TLS, såsom patienter med høj proliferationsrate, høj tumorbyrde og høj følsomhed over for cytotoxiske midler, bør monitoreres tæt, og der bør tages passende forholdsregler.

Andet

Kortikosteroider kan have en forøget farmakologisk virkning hos patienter med hypothyreoidisme eller levercirrose.

Immuniseringsprocedurer kan iværksættes hos patienter, som får kortikosteroider som substitutionsbehandling, f.eks. for Addisons sygdom.

Administration

Ved administration af Dexavit), bør der altid tages højde for, at der kan forekomme systemiske bivirkning og interaktioner.

Intra-artikulær administration

Intra-artikulær administration af glukokortikoider øger risikoen for infektion i leddet. Når smerten og andre symptomer aftager kan gentagen og langvarig anvendelse af glukokortikoider i vægtbærende led forårsage nedbrydning af leddet på grund af slitage ved for stor belastning af det berørte led.

Intravenøs administration

Ved intravenøs administration skal Dexavit administreres langsomt (over 2-3 minutter), da der ved for hurtig administration kan opstå bivirkninger som smerter, prikken eller paræstesi, der kan vare i op til 3 minutter.

Pædiatrisk population

På grund af glukokortikoidernes negative indvirkning på væksten bør Dexavit kun administreres til børn på tvingende indikation efter vurdering af fordele og ulemper.

Præmature nyfødte

Tilgængeligt data antyder, at tidlig behandling (<96 timer) af præmature spædbørn med kronisk lungesygdom med en initialdosis på 0,25 mg/kg 2 gange dagligt fører til længerevarende neurologiske bivirkninger.

Ældre

På grund af den høje risiko for osteoporose hos patienter over 65 år bør Dexavit kun administreres til ældre patienter, efter nøje vurdering af fordele og ulemper.

Hjælpestoffer

Dexavit 1 ml ampul indeholder 0,13 mmol (2,99 mg) natrium. Dette svarer til mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis; dvs. præparatet er stort set natriumfrit.

Dexavit 5 ml ampul indeholder 0,65 mmol (14,95 mg) natrium. Dette svarer til mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per ml; dvs. præparatet er stort set natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det forventes, at samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistat-holdige lægemidler, øger risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinationen bør undgås, medmindre fordelene opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.

CYP 3A4 inducerende lægemidler, såsom rifampicin, phenytoin, carbamazepin, efedrin, aminoglutethimid, barbiturater og primidon.

Disse lægemidler kan øge den metaboliske clearance af kortikosteroider, hvilket resulterer i nedsat plasmakoncentration og reduceret farmakologisk aktivitet. Dette kan nødvendiggøre en forhøjelse af dexamethason dosis. Disse interaktioner kan påvirke dexamethason-suppressionstesten, som bør tolkes med forsigtighed ved administration af disse lægemidler.

CYP3A4 hæmmende lægemidler, såsom ketoconazol og itraconazol

Disse stoffer kan nedsætte metaboliseringen af kortikosteroider og dermed øge plasmakoncentrationen af dexamethason.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), aspirin og andre salicylater

Risikoen for gastrointestinale bivirkninger, såsom mavesår eller blødning, kan være øget ved samtidig brug af dexamethason.

Dexamethason øger salicylat clearance, så salicylat dosis bør reduceres sideløbende med seponering af steroider.

Falsk negative resultater er blevet rapporteret i dexamethason suppressionstest hos patienter behandlet med indomethacin; disse resultater bør fortolkes med forsigtighed

Coumarin antikoagulantia

Effekten af coumarin antikoagulantia kan påvirkes ved samtidig kortikosteroidbehandling og den antikoagulerende dosis skal måske justeres. For at undgå spontan blødning, skal protrombintid kontrolleres jævnligt hos patienter i samtidig behandling med antikoagulantia og kortikosteroider.

Ikke-kaliumbesparende diuretika

Når kortikoider administreres samtidig med ikke-kaliumbesparende diuretika, skal patienterne observeres nøje for at undgå udvikling af hypokaliæmi.

Antidiabetika

Kortikosteroider kan øge blodsukkerkoncentrationerne. Det kan være nødvendigt at justere dosis af oral antidiabetika, insulin eller glukokortikoider, ved samtidig administration af disse.

Hjerteglykosider

Patienter, der får dexamethason og hjerteglykosider skal overvåges nøje, da disse patienter kan have øget risiko for arytmie pga. hypokaliæmi.

Østrogener

Østrogener kan forstærke virkningen af dexamethason på grund af nedsat hepatisk metabolisme af dexamethason.

Isoniazid

Isoniazids plasmakoncentration kan nedsættes, når det administreres samtidig med dexamethason.

Laboratorieværdier

Dette lægemiddel kan ændre følgende laboratorieværdier:

- Blod: Forhøjet kolesterol og glukose, og reduktion af calcium, kalium og skjoldbruskkirtelhormoner.
- Urin: Øget glukose.
- Hud test: Tuberculin- og allergi priktest.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Dexamethason krydser placentabarrieren. Under graviditet, især i det første trimester, bør behandling kun påbegyndes efter vurdering af fordele og ulemper ved behandling. Det er også nødvendigt at tage højde for, at dexamethasons eliminationshalveringstid kan være forlænget.

Dyreforsøg har vist, at dexamethason kan fremkalde læbe-ganespalte. Der foreligger dog kun begrænsede data vedrørende den forhøjede risiko for læbe-ganespalte hos menneskefostre som følge af administration af glukokortikoider til moderen i det første trimester af graviditeten.

Ændringer i fosterets vækst kan ikke udelukkes ved langvarig behandling med glukokortikoider under graviditet. Hvis der gives glukokortikoidbehandling mod graviditetens slutning, er der risiko for atrofiering af binyrebarken hos fosteret, og dette kan nødvendiggøre gradvis substitutionsbehandling af det nyfødte barn.

Amning

Glukokortikoider udskilles i human mælk. Det er endnu ukendt, om dexamethason er skadeligt for det ammede barn. Det anbefales dog, at Dexavit kun ordineres under amning på tvungende indikation. Hvis behandlingen nødvendiggør høje doser dexamethason, bør barnet fravænes fra amning.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Dexavit har ingen eller ringe effekt på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Forekomsten af forudsigelige bivirkninger, herunder hypothalamus-hypofyse-adrenal suppression korrelerer med den relative styrke af lægemidlet, dosering, timing af administration og varighed af behandlingen.

Bivirkningerne anføres nedenfor i henhold til MedDRA organklasser og frekvens. Frekvenserne defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasser	Bivirkning
Blod og lymfesystem <i>Ikke almindelig</i>	Lymfopeni, eosinopeni.
Immunsystemet <i>Almindelig</i> <i>Ikke almindelig</i>	Øget modtagelighed for infektioner, trøske. Generaliseret allergisk reaktion.
Det endokrine system <i>Almindelig</i> <i>Ikke almindelig</i>	Hyperglykæmi, binyrebarkinsufficiens Cushings syndrom. Amenorré.
Metabolisme og ernæring <i>Almindelig</i> <i>Ikke almindelig</i>	Polyfagi Hypokaliæmi
Psykiske forstyrrelser <i>Ikke almindelig</i>	Psykotisk reaktion.

Systemorganklasser	Bivirkning
Nervesystemet <i>Ikke almindelig</i>	Intrakraniel hypertension, neurologiske ændringer.
Øjne <i>Almindelig</i> <i>Ikke kendt</i>	Katarakt. Chorioretinopati.
Hjerte <i>Ikke almindelig</i>	Hjertesvigt.
Vaskulære sygdomme <i>Almindelig</i> <i>Ikke almindelig</i>	Hedeture (ved høje doser). Tromboemboli, ødeme, hypertension.
Mave-tarm-kanalen <i>Almindelig</i> <i>Ikke almindelig</i>	Peptisk ulcus (ved høje doser). Akut pankreatit
Hud og subkutane væv <i>Almindelig</i> <i>Ikke almindelig</i>	Forsinket sårheling, allergisk reaktion på applikationsstedet. Ved høje doser: hirsutisme, hyperpigmentering, systemisk sklerodermi. Svedtendens.
Knogler, led, muskler og bindevæv <i>Almindelig</i> <i>Ikke almindelig</i>	Ved langvarig behandling: Osteoporose, knogleskørhed, muskelsvaghed. Myopati
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
<i>Ikke almindelig:</i>	Ved hurtig intravenøs indgivelse af høje doser: Allergiske reaktioner og infektioner ved applikationsstedet, generaliseret allergisk reaktion (anafylaksi), ansigtsrødmen, arytmie eller hjertebanken, krampeanfald
<i>Ikke kendt:</i>	Hikke

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger, der primært opstår ved langvarig brug, og som kræver lægehjælp: Akne eller andre hudproblemer, avaskulær nekrose, Cushing-lignende symptomer, ødem, endokrin påvirkning, gastrointestinal irritation, hypokaliæmi, osteoporose eller knoglebrud, pancreatitis, ulcus pepticum eller tarmperforation, ardannelse ved injektionsstedet, steroid myopati, striae, seneruptur.

Lokale reaktioner på injektionsstedet: Usædvanlige blå mærker og hæmatom, sår, der ikke heler.

Behandlingen bør omgående seponeres, hvis patienten oplever episoder af adrenal hyperaktivitet, f.eks. akne, hirsutisme, kutan hyperpigmentering, hedeture og sklerodermi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Website: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Anafylaksi: Behandles med adrenalin og overtryksventilation. Anden understøttende behandling rettet mod at holde patienten i ro.

I tilfælde af kronisk overdosering kan der forekomme forværring af de beskrevne bivirkninger (se pkt. 4.8) især bivirkninger vedrørende det endokrine system, metabolisme og elektrolytbalance.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: H 02 AB 02. Glukokortikoider.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Dexamethason er et fluorineret, langtidsvirkende, potent, anti-inflammatorisk og immunosuppressivt virkende glukokortikoid med lav mineralokortikoid aktivitet. Glukokortikoider kan have markant og varierende metabolisk effekt. De ændrer også immunrespons på forskellige stimuli.

Dexamethason hæmmer syntesen af prostaglandiner og leukotriener, stoffer, der medierer vaskulære og cellulære inflammatoriske og immunologiske processer. Dexamethason reducerer derfor vasodilation med eksudation typisk for inflammatoriske processer, leukocyt aktivitet, neutrofil aggregering og degranulering, frigivelse af hydrolytiske enzymer fra lysosomer, m.m. Dette skyldes hæmning af syntesen af phospholipase A₂, enzymet, der er ansvarlig for at frigive polyumættede fedtsyrer, som er forstadier til prostaglandiner og leukotriener.

Dexamethason er 30 gange mere potent end kortison, 25 gange mere potent end hydrokortison, 6 gange mere potent end prednison og prednisolon og 5 gange mere potent end methylprednisolon og triamcinolon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs injektion af dexamethasonphosphat sker hydrolyse af esteren meget

hurtigt. Hos mennesker nås maksimal serumkoncentration af frit alkohol fra dexamethason senest 10 minutter efter injektion af esteren. I alt 90 % af dexamethasonphosphat omdannes til frit alkohol.

Med et normalt blodkredsløb absorberes dexamethasonphosphat hurtigt og næsten fuldstændigt med maksimal serumkoncentration af dexamethason 60 minutter efter intramuskulær administration.

Fordeling

Dexamethason binder sig hovedsageligt til plasmaalbumin på en dosisafhængig måde. Ved meget høje doser findes det meste frit i blodplasma, dvs. uden at være proteinbundet.

Maksimale niveauer af dexamethason i cerebrospinalvæske (CSF) nås 4 timer efter intravenøs administration af radioaktivt mærket dexamethason og stiger til ca. 1/6 af den plasmakoncentration, der blev målt på det pågældende tidspunkt. CSF-koncentrationen af dexamethason falder langsomt og kan påvises ved niveauer på op til 2/3 af den maksimale koncentration 24 timer efter injektion.

Biotransformation

Dexamethason metaboliseres i et vist omfang i leveren. CYP3A4 er involveret i den oxidative metabolisme af dexamethason *in vitro*.

Elimination

Dexamethason udskilles hovedsageligt af nyrerne i form af frit alkohol fra dexamethason. Efter konjugation med glukuronsyre eller svovlsyre i leveren udskilles metabolitterne hovedsageligt af nyrerne som glukuronater eller sulfater. Dexamethasons eliminationshalveringstid i serum hos voksne er ca. 4 timer. Da eliminationshalveringstiden er over 36 timer, kan daglig administration af dexamethason forårsage akkumulering og overdosering.

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion påvirker ikke udskillelsen af dexamethason i betydelig grad.

Nedsat leverfunktion

Ved svært nedsat leverfunktion, f.eks. ved hepatitis eller levercirrhose, er glukokortikoiders eliminationshalveringstid forøget. I tilfælde af hypoalbuminæmi stiger andelen af ikke-proteinbundet (aktivt) kortikosteroid

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I dyreforsøg blev ganespalte observeret i rotter, mus, hamstere, kaniner, hunde og primater; ikke i heste og får. I nogle tilfælde blev disse afvigelse set i kombination med defekter i centralnervesystemet og hjertet. I primater blev hjernepåvirkning observeret efter eksponering. Desuden kan intrauterin vækst blive forsinket. Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke, og hos gravide kvinder bør benefit-risk ratioen vurderes eftersom den terapeutiske fordel ved dette lægemiddel i nogle tilfælde kan være større end den potentielle teratogene risiko.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Dinatriumedetat
Natriumcitrat (E 331)
Natriumhydroxid (E 524) (til justering af pH)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Forskellige typer af uforligeligheder er blevet beskrevet for dexamethason og følgende lægemidler. Dexavit bør derfor ikke blandes med opløsninger, der indeholder disse stoffer:

Amikacin
Klorpromazin
Daunorubicin
Diphenhydramin
Doxapram
Doxorubicin
Galliumnitrat
Glycopyrroniumbromid
Hydromorphon
Idarubicin
Lorazepam
Metaraminol
Ondansetron
Prochlorperazin
Vancomycin

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Kemisk og fysisk stabilitet ved brug er påvist i 24 timer ved 25 °C for det fortyndede produkt i forskellige opløsninger, se pkt. 6.6.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar med mindre fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Type I glas ampul.

Pakningsstørrelser:

1 ml ampul:

3×1 ml ampuller og 100×1 ml ampuller

5 ml ampul:

5×5 ml ampuller

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Dexavit er kun til engangsbrug og eventuelt overskydende opløsning skal kasseres umiddelbart efter åbning af ampullen.

Kun klar opløsning bør anvendes. Må ikke anvendes, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Dexavit kan tilsættes i en af følgende opløsninger:

- 5 % glucose
- 0,9 % natriumchlorid
- Ringer-laktat

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vital Pharma Nordic ApS
Tuborgvej 5
2900 Hellerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

55739

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

21. juli 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

19. februar 2020