

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Dexamethasone hameln 4 mg/ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af lausn inniheldur 4,00 mg af dexametasónfosfati (sem dexametasónnatríumfosfat).

2 ml af lausn inniheldur 8,00 mg af dexametasónfosfati (sem dexametasónnatríumfosfat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

1 ml af lausn inniheldur 20 mg af própýlenglýkóli – sjá kafla 4.2, 4.4, 4.6 og 4.8.

1 ml af lausn inniheldur 0,42 mg af natríum – sjá kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

Tær og litlaus lausn, án sýnilegra agna.

pH 7,5-8,7

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Altæk notkun

Gjöf í bláæð eða í vöðva

Mælt er með notkun Dexamethasone hameln við altæka notkun með inndælingu í bláæð eða vöðva þegar meðferð með inntöku er ekki möguleg eða æskileg við eftirfarandi aðstæður:

- *Heilabjúgur* af völdum heilaæxlis, taugaskurðaðgerðar, graftarkýlis í heila eða mengisbólgu af völdum baktería
- *Áfall í kjölfar alvarlegra áverka* og til að koma í veg fyrir *brátt andnaðarheilkenni* (acute respiratory distress syndrome (ARDS))
- *Kórónuveirusjúkdómur 2019 (COVID-19)*
Meðferð við kórónuveirusjúkdómi 2019 (COVID-19) hjá fullorðnum og unglingum (12 ára og eldri sem vega að minsta kosti 40 kg) sem þurfa súrefnismeðferð.
- *Ofnæmislost* (eftir gjöf á adrenalíni í upphafi)
- Brátt, alvarlegt *astmakast*
- Upphafsméðferð í bláæð við útbreiddum, bráðum og *alvarlegum húðkvillum*, svo sem roðaþotum, langvinnri blöðrusótt eða bráðu exemi
- Upphafsméðferð í bláæð við *sjálfsöfnæmissjúkdómum*, svo sem rauðum úlfum (einkum í innnyflum)
- *Virk iktsýki* sem fer hratt versnandi, t.d. tilfelli um ágeng niðurbrot og/eða utanliðs tilfelli
- Méðferð við *alvarlegum smitsjúkdómum* á eitruðu stigi (t.d. berklum, flekkusótt og öldusótt), eingöngu sem viðbótarmeðferð með viðeigandi sýkingarlyfjameðferð
- *Líknandi meðferð* við *illkynja æxlum*
- Fyrirbyggjandi gjöf og meðferð eftir aðgerð eða meðferð við uppköstum af völdum frumuhemjandi lyfja, innan meðferðaráætlana með uppsöluhemjandi lyfjum.

Gjöf undir húð

- *Líknandi meðferð við illkynja æxlum og til að fyrirbyggja og meðhöndla ógleði og uppköst af völdum meðferðar með krabbameinslyfjum (CINV)*

Í líknandi umönnun sjúklinga sem fá barkstera við einkennum eins og þreytu, lysterleysi, ógleði og uppköstum eða viðbótardeyfingu og einkennabundna meðhöndlun á mænufergingu eða auknum heilaþrýstingi, má gefa Dexamethasone hameln undir húð (sjá kafla 4.2) sem valkost í stað þess að gefa lyfið til inntöku þegar seinni kosturinn er óviðunandi eða ekki lengur mögulegur.

Staðbundin gjöf

- Gjöf í lið við þrálátum bólgum í einn eða nokkra liði eftir almenna meðferð við langvinnnum bólgusjúkdómum í liðum, virkri liðhrörnun og bráðri bilun axlargrindar (periartropathia humeroscapularis)
- Meðferð við íferð (eftir ströngum ábendingum) í sinaslíðurbólgu og belgbólgu sem ekki eru af völdum baktería, liðgrenndarbólgu og sinakvilla

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtar skulu vera einstaklingsbundnir og lagaðir að sjúkdómi, alvarleika sjúkdómsins og svörun sjúklingsins við meðferðinni. Almenn skal byrja með hlutfallslega háa skammta og það þarf marktækt hærri skammta til að meðhöndla bráð, alvarleg einkenni samanborið við langvinna sjúkdóma.

Mælt er með eftirfarandi skammtaáætlunum:

Altæk notkun

Gjöf í bláæð eða í vöðva

Fullorðnir

- **Heilabjúgur**

Upphafsskammtur er 8-10 mg (að hámarki 80 mg) í bláæð, fylgt eftir með 16-24 mg (að hámarki 48 mg) daglega í bláæð í 3-4 (6) stökum skömmtum í 4-8 daga. Langtímagjöf Dexamethasone hameln í lægri skömmtum getur verið nauðsynleg meðan á ágeislun stendur og sem hluti af varfærinni meðferð á óskurðtækum heilaæxlum.

Heilabjúgur af völdum mengisbólgu af völdum baktería: 0,15 mg/kg líkamsþyngdar á 6 klukkustunda fresti í 4 daga.

- **Áfall í kjölfar alvarlegra áverka og til að koma í veg fyrir brátt andnauðarheilkenni**

Upphafsskammtur er 40-100 mg í bláæð, endurtekið eftir 12 klukkustundir. Annar möguleiki er 16-40 mg á 6 klukkustunda fresti í 2-3 daga.

- **Meðferð við COVID-19**

6 mg í bláæð einu sinni á dag í allt að 10 daga. Lengd meðferðar skal ráðast af klínískum viðbrögðum og þörfum hvers sjúklings. Ekki er þörf á skammtaöðlögum fyrir aldraða sjúklinga, sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi eða skerta lifrarástarfsemi.

- **Bráðaofnæmi**

40-100 mg í bláæð, eftir adrenalíngjöf í bláæð í upphafi. Skammtinn má endurtaka ef þörf krefur.

- **Brátt alvarlegt astmakast**

8-20 mg í bláæð eins fljótt og mögulegt er. Gjöfina má endurtaka ef þörf krefur með 8 mg skammti á 4 klukkustunda fresti. Gefa má aminophyllin í bláæð samhliða.

- **Bráðir húðsjúkdómar**

Daglegir 8-40 mg skammtar í bláæð, í einstaka tilfellum allt að 100 mg fylgt eftir með lyfjameðferð til inntöku í lækkandi skömmtum.

- **Virk stig dreifðra gigtarsjúkdóma svo sem rauðir úlfar**

Daglegir 6-16 mg skammtar.

- **Virk iktsýki sem fer hratt versnandi**

Daglegir 12-16 mg skammtar til að meðhöndla hratt versnandi sjúkdóm. Daglegir 6-12 mg skammtar eru ráðlagðir til að meðhöndla tilfelli utan liða.

- **Alvarlegir smitsjúkdómar á eitrunarstigi (t.d. berklar og flekkusótt), eingöngu sem viðbótarmeðferð með sýklalyfjum**

Daglegir 4-20 mg skammtar í bláæð. Í einstaka tilfellum (t.d. flekkusótt) eru skammtar í upphafi allt að 200 mg.

- **Líknandi meðferð við illkynja æxlum**

Í upphafi 8-16 mg á dag. Ef um langtímameðferð er að ræða eru skammtar 4-12 mg á dag.

- **Til að fyrirbyggja og meðhöndla ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfja**

10-20 mg í bláæð áður en krabbameinslyfjameðferð hefst, fylgt eftir, ef þörf krefur, með 4-8 mg skömmtum 2-3 sinnum á dag í 1-3 daga (miðlungs ógleðivaldandi meðferð) eða að hámarki í 6 daga (mikið ógleðivaldandi meðferð).

- **Til að fyrirbyggja og meðhöndla uppköst eftir skurðaðgerð**

Stakur 8-20 mg skammtur í bláæð áður en aðgerðin hefst.

Gjöf undir húð

- **Líknandi meðferð við illkynja æxlum og til að fyrirbyggja og meðhöndla ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar (CINV)**

Í líknandi meðferð má gefa Dexamethasone hameln með inndælingu eða samfelldu innrennsli undir húð (Continuous Subcutaneous Infusion (CSCI)). Skammtar eru vanalega á bilinu 4,8-19,3 mg á 24 klukkustunda tímabili, þar sem farið er eftir gildandi klínískum leiðbeiningum, og títra skal skammtinn í samræmi við viðbrögð.

Börn

- **Heilabjúgur vegna mengisbólgu af völdum baktería**

0,4 mg/kg líkamsþyngdar barns á 12 klukkustunda fresti í 2 daga. Hefja skal meðferðina áður en sýklalyfjameðferðin hefst.

- **Áfall í kjölfar alvarlegra áverka og til að koma í veg fyrir brátt andnauðarheilkenni**

Upphafsskammtur er 40 mg í bláæð barns, endurtekið eftir 12 klukkustundir.

- **Meðferð við COVID-19**

Ráðlagður er 6 mg skammtur í bláæð einu sinni á dag í allt að 10 daga fyrir unglunga 12 ára og eldri. Lengd meðferðar skal ráðast af klínískum viðbrögðum og þörfum hvers sjúklings.

- **Bráðaofnæmi**

40 mg í bláæð barns, eftir adrenalínþjöf í bláæð í upphafi. Skammtinn má endurtaka ef þörf krefur.

- **Brátt alvarlegt astmakast**

0,15-0,3 mg/kg líkamsþyngdar í bláæð eða 1,2 mg/kg líkamsþyngdar sem innspýting, fylgt eftir með 0,3 mg/kg líkamsþyngdar á 4-6 klukkustunda fresti. Gefa má aminophyllin í bláæð samhliða.

- **Meðferð til að fyrirbyggja og meðhöndla ógleði eftir skurðaðgerð**
0,15-0,5 mg/kg líkamspýngdar barns eldra en 2 ára, að hámarki skammti upp á 16 mg.

Almennt er notkun Dexamethasone hameln ekki ráðlögð fyrir fyrirbura eða nýbura eftir fulla meðgöngu (sjá kafla 2 og 4.4).

Dexamethasone hameln inniheldur própýlenglýkól (20 mg í hverjum ml). Þess vegna skal nota það með **varúð** fyrir ungbörn og börn yngri en 5 ára, sérstaklega ef þörf er á háum skömmtum eða lengri meðferð (sjá kafla 2 og 4.4).

Staðbundin notkun

Venjulegir ráðlagðir skammtar fyrir staðbundna íferð eða gjöf í lið eru 4-8 mg. Venjulega þarf lægri skammta upp á 2 mg til inndælingar í lítil liðamót.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Þar sem lyfið inniheldur própýlenglýkól er þörf á eftirliti með sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi (sjá kafla 2 og 4.4).

Hlutfallslega lágir skammtir geta dugað ef um skjaldvakabrest eða skorpulífur er að ræða, eða nauðsynlegt getur verið á að minnka skammta.

Lyfjagjöf

Lengd meðferðarinnar fer eftir ábendingunni.

Dexamethasone hameln má gefa án blöndunar eða þynningar.

Í bláæð, í vöðva, í liði eða í íferð.

Að auki má blanda Dexamethasone hameln, án þess að virkni þess minnki, við natríumklóríð 0,9%, glúkósa 5% eða Ringer-laun og gefa með innrennsli í bláæð:

- samfellt eða ósamfellt eða með dreypi fyrir fullorðna
- yfir 15-20 mínútna tímabil fyrir börn

Í líknandi meðferð má þynna Dexamethasone hameln með natríumklóríð 0,9% og gefa með samfelldu innrennsli undir húð (Continuous Subcutaneous Infusion (CSCI)).

Blandaðar lausnir skal nota innan 24 klukkustunda og viðhafa skal ítrustu smitgát við inndælingu.

Viðhafa skal ítrustu smitgát við inndælingu í lið. Stök inndæling í lið nægir yfirleitt til að draga úr einkennum. Ef gefa þarf annan skammt skal gera það a.m.k. 3-4 vikum eftir upphaflega skammtinn. Takmarka á fjölda inndælinga í hvern lið við að hámarki 3 eða 4. Ráðlagt er að lækni fylgist með liðnum, einkum ef um endurteknar inndælingar er að ræða.

Viðhafa skal ítrustu smitgát við staðbundna íferð. Sprauta á lyfinu í svæðið þar sem verkurinn er sárastur eða þar sem sínar tengjast beinum. Sérstaklega skal gæta að því að sprauta lausninni ekki beint í sínar. Forðast á inndælingar með stuttu millibili.

Ef þörf er á stakri meðferð með háum skömmtum skal íhuga notkun á dexaetasóni í hærri styrk/rúmmáli.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Fyrir staðbundna inndælingu í lið: Sýkingar í liðnum sem á að meðhöndla eða mjög nálægt, liðbólga af völdum baktería, liðurinn sem á að meðhöndla er óstöðugur, hætta á blæðingum

(sjálfsprottnum eða vegna blóðþynningarlyfja), kölkun umhverfis liðinn, blóðþurrðardrep í beini, slitin sín, Charcot-liðsjúkdómur.

- Fyrir staðbundna meðferð við íferð: Sýking á staðnum er ekki meðhöndluð með viðeigandi lyfjameðferð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Greint hefur verið frá alvarlegum bráðaofnæmiseinkennum, með blóðrásarbilun, hjartastoppi, hjartsláttartruflunum, berkjukrampa og/eða auknum eða lækkuðum blóðþrýstingi hjá einstaka sjúklingum sem hafa fengið Dexamethasone hameln.

Vegna ónæmisbælingar getur meðferð með Dexamethasone hameln aukið hættu á sýkingum af völdum baktería, veira, sveppa og sníkjudýra sem og tækifærissýkingum. Einkenni sýkinga sem eru til staðar og nýrra sýkinga gætu einnig verið dulín, sem torveldar greiningu. Duldar sýkingar svo sem berklar og lifrabólga B geta virkjast á ný.

Við óvenju mikið álag eða við aðstæður sem valda líkamlegri streitu (slys/áverki, skurðaðgerðir, fæðingu o.s.frv.) getur verið nauðsynlegt að auka daglega skammta af Dexamethasone hameln tímabundið.

Ekki skal hætta meðferð með altækum barksterum hjá sjúklingum sem þegar eru á meðferð með altækum barksterum (til inntöku) af öðrum orsökum (t.d. sjúklingar með lungnateppu) og þurfa ekki súrefnisgjöf.

Sérstakar varúðarráðstafanir:

Aðeins skal hefja meðferð með Dexamethasone hameln ef brýn nauðsyn krefur og að það sé gefið samhliða markvissri viðbótarmeðferð við sýkingu þegar um eftirfarandi sjúkdóma er að ræða:

- Bráðar veirusýkingar (lifrabólga B, *Herpes zoster*, *Herpes simplex*, hlaupabóla, *Herpes keratitis*)
- Virka, langvarandi HBsAg-jákvæða lifrabólgu
- U.þ.b. 8 vikum fyrir og í 2 vikur eftir bólusetningu með lifandi bóluefni
- Altækar sveppasýkingar
- Sníklasótt (t.d. þráðormar)
- Þráðormasýkingar eða grun um slíkt. Meðferð með sykurbarksterum getur leitt til virkjunar og víðtækrar dreifingar þessara sníkjudýra.
- Mænusótt
- Eitilbólgu eftir berklabólusetningu
- Bráðar og langvinnar bakteríusýkingar
- Sögu um berkla, notið einungis ásamt berklahemjandi meðferð

Aðeins skal hefja meðferð með Dexamethasone hameln þegar afdráttarlausar ábendingar kalla á slíkt og, ef þörf krefur, ásamt sértækri viðbótarmeðferð við:

- Sárur í meltingarvegi
- Beinþynningu
- Verulegri hjartabilun
- Háum blóðþrýstingi sem erfitt er að hafa stjórn á
- Sykursýki sem erfitt er að hafa stjórn á
- Geðsjúkdómum (þar með talið sögu um slíkt), svo sem sjálfsvígshugsanir. Eftirlit með taugastarfsemi og geðrænu ástandi er ráðlagt.
- Þrönhornsgláku og gleiðhornsgláku. Mælt er með eftirliti hjá augnlækni og samhliða glákumeðferð.
- Sármyndun og áverkum á hornhimnu. Mælt er með eftirliti hjá augnlækni og samhliða meðferð.

Sjóntruflanir

Altæk og útvortis notkun barkstera getur valdið sjóntruflunum. Ef sjúklingur fær einkenni eins og þokusýn eða aðrar sjóntruflanir skal íhuga að vísa sjúklingnum til augnlæknis til að meta hugsanlega ástæðu, sem getur verið drer, gláka eða sjaldgæfir sjúkdómar eins og miðlægur vessandi æðu- og sjónukvilli (central serous chorioretinopathy (CSCR)) sem tilkynnt hefur verið um eftir altæka og útvortis notkun barkstera.

Vegna hættu á rofi í þörmum skal einungis nota Dexamethasone hameln við afdráttarlausum ábendingum og hafa viðeigandi eftirlit þegar um er að ræða:

- Verulega sáraristilbólgu með hættu á rofi, hugsanlega einnig án skinnueringar
- Sarpbólgu
- Samtingu í þörmum (strax eftir aðgerð)

Krómfíklaæxliskreppa

Tilkynnt hefur verið um krómfíklaæxliskreppu (pheochromocytoma crisis), sem getur verið banvæn, eftir gjöf altækra barkstera. Sjúklingum með krómfíklaæxli eða grun um slíkt skal einungis gefa barkstera eftir viðeigandi mat á áhættu/ávinningi.

Verið getur að sjúklingar sem fá stóra skammta af sykurbarksterum sýni engar vísbendingar um lífhimnuertingu eftir rof í meltingarvegi.

Hafa skal í huga aukna þörf fyrir insúlíni eða sykursýkislyfjum til inntöku þegar Dexamethasone hameln er gefið sjúklingum með sykursýki.

Nauðsynlegt er að hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi meðan á meðferð með Dexamethasone hameln stendur, einkum við gjöf stærri skammta og hjá sjúklingum sem eiga í erfiðleikum með að ná stjórn á háum blóðþrýstingi.

Vegna hættu á versnun skal fylgjast náið með sjúklingum með verulega hjartabilun.

Hægsláttur getur komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með stórum skömmtum af dexametasóni.

Alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð geta komið fram.

Hætta á einkennum tengdum sinum, sinarbólgu og sinarrofi er aukin hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru samhliða með sykurbarksterum og flúórókínólónum.

Undirliggjandi vöðvaslensfár getur versnað meðan á meðferð með Dexamethasone hameln stendur.

Bólusetning með óvirkjuðu bóluefni er ávallt möguleg. Hins vegar þarf að hafa í huga að stórir skammtar af barksterum geta haft áhrif á ónæmisviðbragð og þar með árangur bólusetningarinnar.

Við notkun á stórum skömmtum af barksterum skal hafa eftirlit með nægilegri inntöku kalíums og takmörkun natríums, auk eftirlits með kalíumgildum í sermi.

Búist er við að samhliða meðferð með hemlum á virkni CYP3A, þ.m.t. lyfjum sem innihalda cobicistat, auki hættu á altækum aukaverkunum. Forðast skal að nota þessi lyf samhliða nema ávinningurinn vegi þyngra en aukin hættu á altækum aukaverkunum barkstera, og á þá að fylgjast með sjúklingum með tilliti til altækra aukaverkana barkstera.

Ef meðferð með Dexamethasone hameln, sem hefur staðið yfir umfram 10 daga, er skyndilega hætt getur það valdið endurkomu eða versnun undirliggjandi sjúkdóms og bráðri nýrnahettubílu/kortisón-fráhvarfseinkennum. Þess vegna skal minnka skammta smám saman þegar stöðva á meðferð.

Ákveðnir veirusjúkdómar, svo sem hlaupabóla eða mislingar, geta orðið mjög svæsnir hjá sjúklingum sem fá meðferð með sykurbarksterum. Ónæmisbældir einstaklingar sem ekki hafa áður fengið

hlaupabólu eða mislinga eru sérstaklega í hættu. Ef þessir einstaklingar eru í návígi við einstaklinga sem sýktir eru af mislingum eða hlaupabólu meðan á meðferð með Dexamethasone hameln stendur, skal gefa þeim fyrirbyggjandi meðferð ef þörf krefur.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um æxlislýsuheilkenni hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma eftir notkun dexametasóns eins sér eða ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Fylgjast á vandlega með sjúklingum í mikilli hættu á æxlislýsuheilkenni, svo sem sjúklingum með hraða frumuskiptingu, mikið æxlisálag og mikið næmi fyrir frumuskemmandi lyfjum, og gera viðeigandi varúðarráðstafanir.

Þegar lyfið er gefið í æð á að gefa það hægt á 2-3 mínútum. Sé lyfið gefið of hratt geta komið fram skammvinnar og að mestu skaðlausar aukaverkanir, svo sem óþægilegir stingir eða náladofi. Þessi einkenni geta staðið í allt að 3 mínútur.

Dexamethasone hameln er eingöngu ætlað til skammtímameðferðar. Sé lyfið gefið yfir langt tímabil skal gæta frekari varkárni og fylgja varúðarráðstöfunum sem eiga við um langtímameðferð með lyfjum sem innihalda sykurbarkstera.

Í kjölfar staðbundinnar notkunar þarf að gera ráð fyrir hugsanlegum altækum aukaverkunum og milliverkunum.

Gjöf sykurbarkstera í lið eykur hættu á sýkingu í liðnum. Endurtekin eða langvarandi notkun sykurbarkstera í þyngdarberandi liði getur valdið liðhrörnun vegna slits og of mikils álags þegar dregur úr verk og öðrum einkennum.

Börn og unglingar

Á vaxtarskeiði barna skal meta á ekki að gefa börnum Dexamethasone hameln nema að undangengnu mati á ávinningi og áhættu.

Fyrirburar

Tiltæk gögn benda til langvarandi aukaverkana á taugaproska eftir snemmkomna meðferð (<96 klukkustundir) hjá fyrirburum með langvinnan lungnakvilla með upphafsskömmtum sem nema 0,25 mg/kg tvisvar sinnum á dag.

Ofvaxtarhjärtavöðvakvilli

Tilkynnt var um ofvaxtarhjärtavöðvakvilli eftir altæka gjöf barkstera, þ.m.t. dexametasóns, handa fyrirburum. Í flestum tilfellum sem tilkynnt var um, gekk þetta til baka þegar meðferð var hætt. Hjá fyrirburum sem fá altæka meðferð með dexametasóni skal framkvæma greiningarmat og viðhafa eftirlit með starfsemi og byggingu hjartans (kafla 4.8).

Própýlenglýkól innihald

Þar sem Dexamethasone hameln inniheldur própýlenglýkól (20 mg í hverjum ml) skal gæta varúðar þegar það er gefið nýburum og börnum yngri en 5 ára í háum skömmtum og/eða yfir langvarandi tímabil (sjá kafla 2 og 4.2). Eftirfarandi hópar barna eru í sérstakri áhættu fyrir própýlenglýkól-eitrun:

- *Nýburar (nýfædd börn sem eru yngri en 4 vikna gömul)*

Ekki er mælt með notkun Dexamethasone hameln fyrir fyrirbura og nýbura fædda eftir fulla meðgöngu. Hins vegar, að undangengnu vandlegu einstaklingsbundnu mati, má íhuga notkun þess fyrir nýbura ef það er mat læknis að kostir þess að nota það vegi þyngra en hugsanleg áhætta. Þegar þörf er á hærri skömmtum af Dexamethasone hameln en 0,05 ml/kg/dag handa nýburum, getur samsvarandi skammtur af própýlenglýkóli farið yfir öryggisþröskuldinn sem er **1 mg/kg/dag**. Ef farið er yfir þennan öryggisþröskuld hjá nýburum, getur það valdið alvarlegum aukaverkunum sé það gefið ásamt hvarfefni fyrir alkóhóldehýdrógenasa, eins og etanóli, sérstaklega ef þeir fá önnur lyf sem innihalda própýlenglýkól eða alkóhól. Nauðsynlegt er að hafa náðið eftirlit með einkennum eitrunar.

- *Ungbörn (börn eldri en 4 vikna) og börn yngri en 5 ára*

Þegar þörf er á hærri skömmtum af Dexamethasone hameln en 2,5 ml/kg/dag, getur samsvarandi skammtur af própýlenglýkóli farið yfir öryggisþröskuldinn sem er **50 mg/kg/dag**. Ef própýlenglýkól í skömmtum upp á 50 mg/kg/dag eða hærri er gefið ásamt hvarfefni fyrir alkóhóldehýdrógenasa, eins og etanóli getur það valdið alvarlegum aukaverkunum hjá **ungbörnum** og **börnum yngri en 5 ára**, sérstaklega ef þau fá önnur lyf sem innihalda própýlenglýkól eða alkóhól. Þess vegna skal nota Dexamethasone hameln með varúð hjá þessum sjúklingahóp.

Í vaxtarfasa barna skal gera mat á ávinningi og áhættu af meðferð með Dexamethasone hameln.

Aldraðir sjúklingar

Vegna hættu á beinþynningu hjá öldruðum sjúklingum á ekki að gefa slíkum sjúklingum Dexamethasone hameln nema að undangengnu vandlegu mati á ávinningi og áhættu.

Lifrar- og nýrnabilun

Vegna própýlenglýkól innihalds lyfsins er nauðsynlegt að fylgjast vel með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða lifrabilun, þar sem greint hefur verið frá ýmsum aukaverkunum sem rekja má til própýlenglýkóls, svo sem truflun á nýrnastarfsemi (brátt drep í nýrnáplunum), bráðri nýrnabilun og truflun á lifrarárfsemi (sjá kafla 2 og 4.2). Ekki skal gefa stærri skammta af própýlenglýkóli en **50 mg/kg**, sem samsvarar 2,5 ml/kg/dag af Dexamethasone hameln.

Notkun Dexamethasone hameln getur gefið jákætt svar á lyfjaprófi fyrir íþróttir.

Natríum

Þetta lyf inniheldur allt að 1,9 mmól (43 mg) af natríum í hverjum hámarksskammti lyfsins (350 mg fyrir manneskju sem vegur 70 kg), sem samsvarar 2,15% af hámarksdagsskammti Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) sem hljóðar upp á 2 g fyrir fullorðinn einstakling.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Aukin hætta er á sármyndun eða blæðingum í meltingarvegi samhliða notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID-lyfja), salisýlat-lyfja og indómetasíns.

Helmingunartími sykurbarkstera getur lengst samhliða notkun á estrógenum (t.d. lyf sem hamla egglosi) og þannig geta áhrif þeirra aukist.

Lyf sem virkja CYP3A4, eins og fenýtóín, barbitúrat-lyf, karbamazepín, prímídón og rifampicín geta aukið umbrotaúthreinsun barkstera sem getur leitt til minnkunar á plasmastyrk þeirra og virkni. Því getur þurft að auka skammtinn.

Lyf sem hamla CYP3A4 (þ.m.t. ketókónazól, ítrakónazól og cobicístat) geta minnkað útskilnað dexametasóns, sem getur leitt til aukinna áhrifa og nýrnahettubælingar/Cushings heilkennis. Forðast skal samhliða notkun nema að kostirnir vegi upp á móti áhættunni af altækum aukaverkunum barksterans. Í því tilfalli skal skal hafa eftirlit með altækum barksteraáhrifum hjá sjúklingum.

Efedrín getur aukið niðurbrot sykurbarkstera og þannig dregið úr áhrifum þeirra.

Samhliða meðferð með ACE-hemlum getur aukið áhættuna á breytingum á fjölda blóðkorna.

Ójafnvægi í elektrólýtum (skortur á kalíum) af völdum sykurbarkstera getur hrint af stað digoxín (hjartaglýkósíð) eitrun.

Þegar barkstera eru gefnir samhliða kalíumsparandi þvagræsilyfjum eða hægðalosandi lyfjum skal fylgjast vandlega með mögulegri blóðkalíumlækkun hjá sjúklingum vegna aukins útskilnaðar á kalíum.

Virgni kúmarín segavarnarlyfja getur breyst við samhliða meðferð með barksterum. Til að forðast sjálfsprottunar blæðingar á að mæla próþrombínítíma títt hjá sjúklingum sem fá samhliðameðferð með segavarnarlyfjum og barksterum. Það getur þurft að stilla skammta segavarnarlyfsins ef lyfin eru notuð samhliða.

Barksterar draga úr áhrifum sykursýkislyfja (þ.m.t. insúlín).

Augnþrýstingur getur aukist við samhliða meðferð sykurbarkstera og atrópíns eða annarra andkólínvirkra lyfja.

Samhliða notkun vöðvaslakandi lyfja sem valda ekki afskautun og barkstera getur valdið því að vöðvaslakandi áhrif vara lengur.

Barksterar geta dregið úr plasmabéttni praziquantels.

Það er aukin hættu á vöðvakvillum og hjartavöðvakvillum þegar dexametasón er gefið samhliða klórókíni, hýdroxýklórókíni og meflókíni.

Vart getur orðið við minnkaða aukningu á TSH við gjöf protirelins.

Samhliða gjöf ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum eykur næmi fyrir sýkingum og veldur hugsanlega versnun eða birtingu duldra sýkinga. Auk þess eykur samhliða gjöf styrk ciclosporíns í blóði og einnig auknum líkum á heilaflogum.

Samhliða notkun ásamt flúórókínólónum getur aukið hættu á einkennum tengdum sinum.

Húðviðrögð í ofnæmisprófum geta verið bæld.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Dexametasón fer yfir fylgju.

Ekki á að hefja meðferð á meðgöngu, sérstaklega ekki á fyrsta þriðjungi hennar, nema að undangengnu mati á ávinningi og áhættu af meðferðinni. Aðeins skal ávísa barksterum á meðgöngu ef ávinningurinn er meiri en áhættan fyrir móður og barn.

Langtímameðferð eða endurtekin meðferð með barksterum á meðgöngu eykur hættu á vaxtarskerðingu í legi.

Rannsóknir hafa sýnt aukna hættu á blóðsykurslækkun hjá nýburum eftir skammvinna meðferð með barksterum fyrir fæðingu, þ.m.t. dexametasóni, hjá konum sem gætu átt á hættu að fæða stuttu fyrir fulla meðgöngu (late preterm).

Hjá ungafullum dýrum getur gjöf barkstera valdið frábrigðum í fósturþroska, þar með talið klofinn gómur, vaxtarskerðing í legi og áhrif á vöxt og þroska heilans. Engin gögn eru til um að barksterar leiði til aukinnar tíðni á vansköpun eins og klofnum gómi/skarði í vör hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

Ef meðferð með sykurbarksterum er veitt við lok meðgöngu er hættu á rýrnun nýrnahettubarkar hjá fósturinu, sem getur krafist uppbótarmeðferðar hjá nýburanum, með síminnkandi skömmtum.

Dexamethasone hameln inniheldur própýlenglykól. Þrátt fyrir að ekki hafi verið sýnt fram á að própýlenglykól valdi æxlunar- eða þroskaeitrun hjá dýrum eða mönnum, þá getur það borist til fóstursins. Gæta skal varúðar við notkun Dexamethasone hameln á meðgöngu. Meta skal hugsanlegan ávinning og áhættu af meðferð með sterum og própýlenglykóli fyrir hvern einstakling.

Brjóstagjöf

Dexametasón skilst út í brjóstamjólki. Ekki hefur verið greint frá skaðlegum áhrifum á barnið.

Dexamethasone hameln skal nota með varúð samhliða brjóstagjöf og eingöngu þegar brýna nauðsyn krefur. Hafa skal í huga ávinning brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna.

Ef meðferð krefst stórra skammta á að venja barnið af brjósti.

Dexamethasone hameln inniheldur própýlenglýkól og hefur það greinst í brjóstamjólk. Þrátt fyrir að ekki hafi verið sýnt fram á að própýlenglýkól valdi æxlunar- eða þroskaeitrun hjá dýrum eða mönnum, þá skal gæta varúðar við notkun þess handa konum með barn á brjósti. Meta skal hugsanlegan ávinning og áhættu af meðferð með sterum og própýlenglýkóli fyrir hvern einstakling.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dexamethasone hameln hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Það sama gildir um störf við hættulegar aðstæður.

4.8 Aukaverkanir

Við meðferð í stuttan tíma er hættu á aukaverknum lítil. Í skammtímameðferð með háum skömmtum framhjá meltingarvegi þarf hins vegar að taka tillit til áhættunnar á elektrólýtabreytingum, bjúgmyndun, hugsanlegri aukningu á blóðþrýstingi, hjartabilun, hjartsláttartruflun eða flogi og taka verður tillit til klínískra einkenna sýkinga. Læknar skulu vera á varðbergi gagnvart mögulegum maga- og skeifugarnarsárum, sem eru oft háð álagi og geta verið tiltölulega einkennalítil meðan á barksterameðferð stendur, sem og skertu kolvetnaþoli.

Tíðni aukaverkana sem búast má við, þ.m.t. undirstúku-heiladinguls-nýrnahettu bælingu, er í réttu hlutfalli við virkni efnisins, skammtastærð, á hvaða tíma skammtur er gefinn og meðferðarlengd (sjá kafla 4.4).

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

| Líffæraflokkur | Tíðni | Aukaverkanir |
|--|------------------|---|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Tíðni ekki þekkt | Duldar sýkingar, birting, versnun eða endurkoma veirusýkinga, sveppasýkinga, bakteríusýkinga, sníkjudýrasýkinga og tækifærissýkinga, virkjun þráðormasýkinga (sjá kafla 4.4) |
| Blóð og eitlar | Tíðni ekki þekkt | Hófsöm hvítfrumnaþjálgun, eitilfrumnaþæð, eósíníflapurrð, rauðkornadreyri |
| Ónæmiskerfi | Tíðni ekki þekkt | Ofnæmisviðbrögð (t.d. útbrot af völdum lyfja), alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð, svo sem hjartsláttartruflanir, berkjukrampar, hár eða lágur blóðþrýstingur, lost, hjartastopp, ónæmisbæling |
| Innkirtlar | Tíðni ekki þekkt | Cushings heilkenni (dæmigerð einkenni: kringlótt andlit, fitusöfnun á kvið og blóðríki), nýrnahettubæling (sjá kafla 4.4) |
| Efnaskipti og næring | Tíðni ekki þekkt | Uppsöfnun natríums með bjúg, aukið kalíumtap (hætta á hjartsláttartruflunum), þyngdarakning, skert kolvetnaþol, sykursýki, kólesterólhækkun, þríglýseríðhækkun, aukin matarlyst |
| Geðræn vandamál | Tíðni ekki þekkt | Þunglyndi, pirringur, vellíðan, aukin orka, geðrof, geðhæð, ofskynjanir, óstöðugleiki, kvíðatilfinning, svefntruflanir, sjálfsvígshugsanir |

| | | |
|---|------------------|--|
| Taugakerfi | Tíðni ekki þekkt | Falskt heilaæxli, dulin flogaveiki kemur fram, auknar líkur á krömpum í framkominni flogaveiki |
| Augu | Tíðni ekki þekkt | Drer, aðallega með ógegensæi á baklægu undirhýði, gláka, versnun á einkennum í tengslum við sár á hornhimnu, aukin tíðni veiru-, sveppa- og bakteríusýkingar í augum, versnun bakteríusýkinga á hornhimnu, sig á auga, ljósopsvíkkun, tárubjúgur, meðferðartengt rof á augnhvítu, æðu- og sjónukvilli. Í sjaldgæfum tilfellum, afturkræft, óeðlilega útstæð augu. Þokusýn (sjá kafla 4.4). |
| Hjarta | Tíðni ekki þekkt | Ofvaxtarhjärtavöðvakvilli hjá fyrirburum (sjá kafla 4.4) |
| Æðar | Tíðni ekki þekkt | Háþrýstingur, aukin hætta á æðakölkun og segamyndun, æðabólga (einnig sem fráhrarfseinkenni eftir langtíma meðferð), viðkvæmar háæðar sem rofna auðveldlega |
| Meltingarfæri | Tíðni ekki þekkt | Maga- og skeifugarnarsár, blæðingar í meltingarvegi, brisbólga, einkenni frá maga |
| Húð og undirhúð | Tíðni ekki þekkt | Húðrákir, húðrýrnun, háæðavíkkun, depilblæðingar, flekkblæðingar, ofvöxtur hárs, sterabólur, rósroða-lík húðbólga (umhverfis munn), breytingar á litarefni í húð. |
| Stoðkerfi og bandvefur | Tíðni ekki þekkt | Vöðvakvilli, vöðvarýrnun, vöðvaslappleiki, steravöðvakvilli, beinþynning (einnig mögulega skammtaháð eftir stutta meðferð), drep án sýkingar í beini, einkenni tengd sinum, sinarbólga, sinarrof, utanbasts spikhnútaveiki, bæling á vexti barna |
| Æxlunarfæri og brjóst | Tíðni ekki þekkt | Truflanir á seytingu kynhormóna (veldur allt frá óreglulegum tíðablæðingum til tíðateppu, ofloðnu, getuleysis) |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Tíðni ekki þekkt | Seinkaður gróandi í sárum |

Staðbundin notkun:

Staðbundin erting og óþol geta komið fram (hitatilfinning, tiltölulega þrálátir verkir). Ekki er hægt að útiloka þróun á rýrnun húðar og undirhúðar á stungustað ef barksterar eru ekki gefnir með varkárni í liðhol.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Aldrei hefur verið greint frá bráðri eitrun af völdum dexametasóns. Ef um langvarandi ofskömmun er að ræða, má búast við kröftugri aukaverkunum (sjá kafla 4.8), sérstaklega í tengslum við innkirtlakerfið, efnaskipti og jafnvægi elektrólýta.

Ekkert mótefni er fáanlegt. Líklega er ekki þörf á meðferð við einkennum langvarandi eitrunar nema sjúklingurinn sé með undirliggjandi ástand sem gerir hann óvenjulega næman fyrir neikvæðum áhrifum barkstera. Í slíkum tilvikum skal veita einkennabundna stuðningsmeðferð.

Bráðaofnæmi og ofnæmisviðbrögð má meðhöndla með adrenalíni, öndunaraðstoð með jákvæðum þrýstingi og aminophyllini.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykurbarksterar, ATC-flokkur: H02AB02.

Verkunarháttur

Dexametasón er ein-flúortengdur sykurbarksteri með greinileg ofnæmisbælandi og bólgueyðandi áhrif, hefur stöðugleikaaukandi áhrif á himnur og hefur áhrif á efnaskipti kolvetna, próteina og fitu.

Dexametasón hefur sömu virkni og áhrif og aðrir sykurbarksterar og er meðal þeirra öflugustu í sínum flokki.

Dexametasón hefur u.þ.b. 7,5 sinnum meiri sykurbarksteraáhrif en prednisólón og prednisón og er 30 sinnum öflugra en hýdrókortisón. Það hefur engin saltstera áhrif.

Líffræðileg áhrif sykurbarkstera eins og dexametasóns stafa af virkjun á umritun barksteranæmra gena. Bólgueyðandi, ónæmisbælandi og frumuhemjandi áhrif fást fram, ásamt öðrum verkunarháttum, með því að hamla nýmyndun, losun og virkni bólgumiðlara og með að bæla áhrif og færslu bólgumyndandi fruma ónæmiskerfisins. Að auki koma barksterar hugsanlega í veg fyrir áhrif virkjaðra T-eitilfruma og stórátfruma á markfrumur.

Þegar þörf er á langtímameðferð með barksterum skal hafa í huga möguleikann á virkjun skammvinnrar nýrnahettubílnar. Bælandi áhrif undirstúku-heiladinguls-nýrnahettu öxulsins eru að hluta til háð einstaklingsbundnum þáttum.

Klínísk virkni og öryggi – COVID-19

Klínísk virkni

RECOVERY rannsóknin (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY.), sem rannsakendurnir sjálfir stóðu fyrir, er slembiröðuð, opin, aðlögunarleyfð (adaptive platform trial) samanburðarrannsókn til að meta árangur mismunandi meðferða hjá sjúklingum sem lagðir voru inn á sjúkrahús með COVID-19.

Rannsóknin náði til 176 sjúkrastofnana í Bretlandi.

Alls var 6.425 sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort dexametasón (2.104 sjúklingar) eða eingöngu hefðbundna meðferð (4.321 sjúklingur). 89% sjúklinga höfðu staðfesta SARS-CoV-2 sýkingu frá rannsóknarstofu.

Við slembiröðun voru 16% sjúklinga í meðferð með öndunarvél eða ECMO-súrefnismeðferð (extracorporeal membrane oxygenation), 60% fengu súrefnisgjöf eingöngu (með eða án öndunarstuðnings), og 24% fengu hvorugt.

Meðalaldur sjúklinga var 66,1±15,7 ár. 36% sjúklinganna voru konur. 24% sjúklinga höfðu sögu um sykursýki, 27% um hjartasjúkdóm og 21% um langvinnan lungnasjúkdóm.

Aðal endapunktur

Eftir 28 daga var dánartíðni marktækt lægri hjá dexametasón hópnum, með tilkynnt dauðsföll hjá 482 sjúklingum af 2.104 (22,9%), en hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð voru dauðsföll tilkynnt hjá 1.110 sjúklingum af 4.321 (25,7%) (tíðnihlutfall, 0,83; 95% öryggismörk [CI], 0,75 til 0,93; P<0,001).

Hjá dexametasón hópnum var tíðni á tilkynntum dauðsföllum lægri en hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð, hjá sjúklingum sem fengu öndunaraðstoð (29,3% samanborið við 41,4%; tíðnihlutfall, 0,64; 95% öryggismörk [CI], 0,51 til 0,81) og hjá hópnum sem fékk súrefni án öndunaraðstoðar (23,3% samanborið við 26,2%; tíðnihlutfall, 0,82; 95% öryggismörk [CI], 0,72 til 0,94).

Ekki sást neinn augljós árangur vegna dexametasóns hjá sjúklingum sem fengu ekki öndunaraðstoð við slembiröðun (17,8% samanborið við 14,0%; tíðnihlutfall, 1,19; 95% öryggismörk [CI], 0,91 til 1,55).

Auka endapunktur

Sjúklingar í dexametasón hópnum þurftu styttri sjúkrahúsinnlögn (að meðaltali 12 daga) en þeir sem fengu hefðbundna meðferð (að meðaltali 13 daga) og meiri líkur voru á lifun við útskrift innan 28 daga (tíðnihlutfall, 1,10; 95% öryggismörk [CI], 1,03 til 1,17).

Í samræmi við aðal endapunktur, mesti árangur m.t.t. útskriftar innan 28 daga hjá sjúklingum sem fengu öndunaraðstoð með öndunarvél við slembiröðun (tíðnihlutfall, 1,48; 95% öryggismörk [CI], 1,16; 1,90), síðan komu þeir sjúklingar sem fengu eingöngu súrefni (tíðnihlutfall, 1,15; 95% öryggismörk [CI], 1,06 til 1,24) en enginn árangur sást hjá sjúklingum sem ekki fengu súrefni (tíðnihlutfall, 0,96; 95% öryggismörk [CI], 0,85 til 1,08).

| Niðurstöður | Dexametasón (N=2.104) | Hefðbundin meðferð (N=4.321) | Tíðni eða öryggismörk (95% öryggismörk [CI])* |
|---|--------------------------|---------------------------------|---|
| <i>fjöldi/heildarfjöldi sjúklinga (%)</i> | | | |
| Aðal endapunktur | | | |
| Dauðsföll eftir 28 daga | 482/2.104 (22,9%) | 1.110/4.321 (25,7%) | 0,83 (0,75-0,93) |
| Auka endapunktur | | | |
| Útskrift af sjúkrahúsi innan 28 daga | 1.413/2.104 (67,2%) | 2.745/4.321 (63,5%) | 1,10 (1,03-1,17) |
| Öndunaraðstoð eða andlát† | 456/1.780 (25,6%) | 994/3.638 (27,3%) | 0,92 (0,84-1,01) |
| Öndunaraðstoð | 102/1.780 (5,7%) | 285/3.638 (7,8%) | 0,77 (0,62-0,95) |
| Andlát | 387/1.780 (21,7%) | 827/3.638 (22,7%) | 0,93 (0,84-1,03) |

* Tíðnihlutfall hefur verið leiðrétt m.t.t. aldurs og fjölda dauðsfalla og útskrift af spítala eftir 28 daga. Áhættuhlutfall hefur verið leiðrétt m.t.t. aldurs og niðurstöðu fyrir aðstoð með öndunarvél eða andlát og undirflokk.

† Sjúklingar sem þegar voru á meðferð í öndunarvél voru útilokaðir frá úrtakinu.

Öryggi

Í rannsókninni voru fjögur alvarleg atvik tengd meðferð: tvö þessara atvika voru blóðsykurshækkun, eitt var geðrof af völdum stera og eitt blæðing í efri hluta meltingarvegar. Öll atvikin voru meðhöndluð og gengu til baka.

Greining á undirhópum

Áhrif DEXAMETSÓNS á fjölda dauðsfalla eftir 28 daga, eftir aldri og gerð öndunaraðstoðar við slembiröðun

| | Dexametasón | Hefðbundin meðferð | | Hlutfallsleg áhætta (95% CI) |
|--|--------------------------|----------------------------|----------------------|---|
| Án súrefnisgjafar ($\chi^2=0,70$; $p=0,40$) | | | | |
| <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) |
| Samtals | 89/501 (17,8%) | 145/1.034 (14,0%) | | 1,19 (0,91-1,55) |
| Súrefnisgjöf eingöngu ($\chi^2=2,54$; $p=0,11$) | | | | |
| <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) |
| Samtals | 298/1.279 (23,3%) | 682/2.604 (26,2%) | | 0,82 (0,72-0,94) |
| Öndunarvél ($\chi^2=0,28$; $p=0,60$) | | | | |
| <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) |
| Samtals | 95/324 (29,3%) | 283/683 (41,4%) | | 0,64 (0,51-0,81) |
| Allir þátttakendur | 482/2.104 (22,9%) | 1.110/4.321 (25,7%) | | 0,83 (0,75-0,93) p <0,001 |
| | | | Dexametasón betra | Hefðbundin meðferð betri |

Áhrif DEXAMETASÓNS á fjölda dauðsfalla eftir 28 daga, eftir gerð öndunaraðstoðar við slembiröðun og sögu um langvinnan sjúkdóm

| | Dexametasón | Hefðbundin meðferð | | Hlutfallsleg áhætta (95% CI) |
|---|--------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------|
| Án súrefnisgjafar ($\chi^2= 0,08$; $p=0,78$) | | | | |
| Undirliggjandi sjúkdómur | 65/313 (20,8%) | 100/598 (16,7%) | | 1,22 (0,89–1,66) |
| Enginn undirliggjandi sjúkdómur | 24/188 (12,8%) | 45/436 (10,3%) | | 1,12 (0,68–1,83) |
| Samtals | 89/501 (17,8%) | 145/1034 (14,0%) | | 1,19 (0,91-1,55) |
| Súrefnisgjöf eingöngu ($\chi^2= 2,05$; $p=0,15$) | | | | |
| Undirliggjandi sjúkdómur | 221/702 (31,5%) | 481/1.473 (32,7%) | | 0,88 (0,75–1,03) |
| Enginn undirliggjandi sjúkdómur | 77/577 (13,3%) | 201/1.131 (17,8%) | | 0,70 (0,54–0,91) |
| Samtals | 298/1.279 (23,3%) | 682/2.604 (26,2%) | | 0,82 (0,72-0,94) |
| Öndunarvél ($\chi^2= 1,52$; $p=0,22$) | | | | |
| Undirliggjandi sjúkdómur | 51/159 (32,1 %) | 150/346 (43,4 %) | | 0,75 (0,54–1,02) |
| Enginn undirliggjandi sjúkdómur | 44/165 (26,7 %) | 133/337 (39,5 %) | | 0,56 (0,40–0,78) |
| Samtals | 95/324 (29,3 %) | 283/683 (41,4%) | | 0,64 (0,51-0,81) |
| Allir þátttakendur | 482/2.104 (22,9%) | 1.110/4.321 (25,7%) | | 0,83 (0,75-0,93) |
| | | | Dexametasón betra | Hefðbundin meðferð betri |

5.2 Lyfjáhvörf

Dreifing

Dexametasón binst við plasmaprótein í minna mæli en flestir aðrir barksterar og er áætlað að bindingin sé um 77%. Bindingin er skammtaháð. Í mjög stórum skömmtum er meirihluti þess frír í plasma, þ.e. óbundinn próteinum. Hlutfall óbundins (virks) dexametasóns eykst við lág gildi albúmíns í blóði. Hámarksildi dexametasóns í mænuvökva eftir gjöf geislamerkt dexametasóns í æð nær u.þ.b. 1/6 af þeirri þéttni sem mælist í plasma á sama tíma. Helmingunartími dexametasóns í plasma er u.þ.b. 190 mínútur.

Með líffræðilegan helmingunartíma sem er lengri en 36 klukkustundir er dexametasón sá sykurbarksteri sem hefur hvað lengstan verkunartíma. Sökum langs verkunartíma getur viðvarandi dagleg gjöf dexametasóns valdið uppsöfnun og ofskömmtun.

Brotthvarf

Helmingunartími dexametasóns í sermi hjá fullorðnum er u.þ.b. 250 mínútur (+ 80 mínútur).

Dexametasón skilst einkum út um nýru sem frítt dexametasónalkóhól. Dexametasón umbrotnar að hluta til og umbrotsefni skiljast út sem glúkúrónöt eða sulföt, einnig að mestu leyti í nýrum. Allt að 65% af skammti skilst út með þvagi á 24 klukkustundum. Trufanir á nýrnastarfsemi hafa ekki verulega áhrif á brotthvarf dexametasóns. Hins vegar lengist helmingunartími brotthvarfs við alvarlega lifrarsjúkdóma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráð eitrun:

LD₅₀ fyrir dexametasón eftir staka inntöku innan fyrstu 7 daga er 16 g/kg líkamsþyngdar hjá músum og meira en 3 g/kg líkamsþyngdar hjá rottum. Eftir staka gjöf undir húð var LD₅₀ fyrir mýs meira en 700 mg/kg líkamsþyngdar og u.þ.b. 120 mg/kg líkamsþyngdar hjá rottum innan fyrstu 7 daga. Rannsakað yfir 21 daga tímabil þá lækka þessi gildi sem er túlkað sem afleiðing af alvarlegum sýkingarsjúkdómi sökum hormónavaldandi ónæmisbælingar.

Langvarandi eitrun:

Engar upplýsingar liggja fyrir um langvarandi eitranir hjá mönnum eða dýrum. Aldrei hefur verið greint frá eitrunum af völdum barkstera. Í hlutfallslega langri meðferð með stærri skammta en 1,5 mg/dag má gera ráð fyrir aukaverkunum (sjá kafla 4.8).

Stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrif

Niðurstöður rannsókna sem liggja fyrir um sykurbarkstera sýna ekki fram á að þeir hafi eiginleika sem skemmi erfðafni.

Æxlunareitrun

Í dýrarannsóknnum sást klofinn gómur hjá rottum, músum, hömstrum, kaninum, hundum og mannöpum, en ekki hjá hestum eða sauðkindum. Í sumum tilvikum fóru þessi frávik saman við galla í miðtaugakerfi og hjarta. Hjá mannöpum sáust áhrif á heila eftir útsetningu. Ennfremur getur vexti fósturs í legi seinkað. Í öllum þessum tilfellum var notast við háa skammta.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Própýlenglýkól
Tvínatríumedetat
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Lýst hefur verið ósamrýmanleika dexametasóns og eftirtalinna lyfja: daunorúbicín, doxórúbicín, vancómýcín, dífenhýdramín (með lórazepamí og metóklópramíði) og metaramínól bítartrat og því má ekki blanda dexametasóni við lausnir sem innihalda þessi lyf. Það er einnig ósamrýmanlegt með doxapramí og glýkópyrrólátí í sprautu og með cíprófloxacíní, idarúbicíní og mídazólami í inndælingu með Y-setti (1:1 blanda).

Upplýsingar um samrýmanleika dexametasóns gefið samfellt í 24 klukkustundir með rafstýrðri sprautu undir húð (SC syringe driver):

- Samrýmanlegt með metóklópramíði og morfíní
- Hugsanlega ósamrýmanlegt með octreotídi (sómatóstátín hliðstæða)
- Botnfellur með eftirfarandi lyfjum: cýclízín, mídazólám, halóperidól, levómeprómazín.

6.3 Geymsluþol

Óopnaðar lykjur: 2 ár

Opnaðar lykjur: Nota skal lyfið tafarlaust eftir fyrstu opnun.

Þynntar lausnir: Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntra lausna í 24 klukkustundir við 25°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og geymsluaðstæður við notkun á ábyrgð notandans og ekki lengri en 24 klukkustundir við 2-8°C, nema sú aðferð sem notuð er við þynningu þess útiloki örverumengun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

Geymið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir fyrstu opnun eða þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlausar OPC lykjur úr gleri af tegund I, stærð 1 ml eða 2 ml.
Pakkningar innihalda 5 eða 10 lykjur.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þegar Dexamethasone hameln er gefið með innrennsli í bláæð skal nota glúkósa 5%, natríumklóríð 0,9% eða Ringer-lausn til þynningar. Styrk dexametasóns í innrennslisvökvanum skal ákvarða út frá æskilegum styrk, vökvainntöku sjúklings og hver hraði dreypisins þarf að vera.

Í líknandi meðferð skal þynna Dexamethasone hameln með natríumklóríð og gefa með samfelldri inndælingu undir húð (Continuous Subcutaneous Infusion (CSCI)).

Eingöngu má nota tæra lausn. Ekki má nota lyfið ef lausnin er skýjuð eða inniheldur agnir. Lyfið er eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/23/095/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. september 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

5. apríl 2024.