

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dexamethasone Orifarm 4 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 4 mg deksametason.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 70 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvit til off-white, rund, flat tablett, merket med nummer "4" på den ene siden. Tablettens diameter er 6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

- Cerebralt ødem eller økt intrakranielt trykk på grunn av hjernetumor.
- Til behandling av brystkreft, ovariekreft, prostatakreft eller testikkelkreft når effekten av kortikosteroider er ønskelig.
- Profylakse mot kvalme induert av emetogen kjemoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen bør titreres i henhold til individuell respons og sykdommens alvorlighetsgrad. For å minimere bivirkningene bør laveste effektive dose brukes. Startdosen er 0,5-8 mg daglig, avhengig av sykdommen som behandles. Ved mer alvorlige medisinske tilstander kan dosen som kreves være høyere enn 8 mg. Startdosen kan bli opprettholdt eller justert inntil pasienten responderer tilfredsstillende.

Cerebralt ødem eller økt intrakranielt trykk på grunn av hjernetumor: I alvorlige tilfeller av cerebralt ødem eller økt intrakranielt trykk på grunn av tumor, starter behandlingen med intravenøs administrering av glukokortikoider og ved bedring endres behandlingen til peroral bruk av 4-16 mg deksametason daglig. Ved lettere tilfeller er peroral administrering av 2-8 mg tilstrekkelig.

Til behandling av brystkreft, ovariekreft, prostatakreft eller testikkelkreft: Startdosen er vanligvis 8-16 mg. Vedlikeholdsdosen er 4-12 mg.

Profylakse mot kvalme induert av emetogen kjemoterapi: Som profylakse og behandling ved cytostatikainduert oppkast gis 8 mg peroralt dagen før planlagt cytostatikabehandling, ved behandlingsstart 8-12 mg intravenøst, deretter 16-24 mg peroralt daglig i totalt 2 dager.

Nedsatt nyrefunksjon: Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se også pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon: Hos pasienter med alvorlig leversykdom kan dosejustering være nødvendig (se også pkt. 5.2).

For doser som ikke kan oppnås med en 4 mg tablett, er andre tabletter som inneholder deksametason tilgjengelig på markedet.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Systemiske soppinfeksjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienten bør informeres om at dosen bør økes ved feber og stress.

Seponering skal skje gradvis etter langtidsbehandling. Da bruken av kortikosteroider undertrykker endogen sekresjon av kortikotropin (ACTH) fra fremre hypofyselapp, kan plutselig seponering utløse akutt nedsatt binyrebarkfunksjon. Derfor, spesielt etter høye doser eller langtidsbehandling, skal kortikosteroider kun seponeres ved gradvis nedtrapping av dosen.

Infeksjoner og vaksinasjoner

Ved infeksjoner bør det utvises stor forsiktighet og kausal behandling bør initieres.

Høye doser av kortikosteroider kan interferere med aktiv immunisering. Dersom vaksiner med levende vaksiner er gjort rett før behandlingsstart med deksametason, bør administrering av deksametason gjøres under nøye overvåking. Levende vaksiner bør ikke administreres under og etter deksametasonbehandling.

Bruk av deksametason ved aktiv tuberkulose skal begrenses til tilfeller av fulminant eller disseminert tuberkulose der kortikosteroider gis sammen med egnet regime mot tuberkulose. Dersom kortikosteroider er indisert hos pasienter med latent tuberkulose eller tuberkulin reaktivitet, er nøye overvåking nødvendig på grunn av risikoen for reaktivering av sykdommen. Ved langtidsbehandling med kortikosteroider bør disse pasientene få profylakse med antibiotika.

Diabetes

Økt insulindose kan være nødvendig hos pasienter med diabetes som behandles med kortikosteroider.

Cerebralt ødem og økt intrakranielt trykk

Kortikosteroider bør ikke brukes i forbindelse med hodeskader eller slag da de sannsynligvis ikke vil ha effekt eller kan være skadelig.

Gastrointestinale sykdommer

Steroider bør brukes med forsiktighet ved tilfeller av uspesifikk ulcerøs kolitt, hvis det er en risiko for perforasjon, abscess eller annen pyogen infeksjon, divertikulitt, intestinal anastomose, aktivt eller latent magesår. Tegn på peritoneal irritasjon etter gastrointestinal perforasjon hos pasienter som får høye doser av kortikosteroider er minimale eller forekommer ikke.

Øyesykdommer

Langvarig bruk av kortikosteroider kan forårsake posterior subkapsulær katarakt (grå stær), glaukom med mulig skade på den optiske nerven og økt risiko for sekundære okulære infeksjoner på grunn av sopp eller virus. Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med okulær herpes simplex på grunn av mulig perforasjon av hornhinnen.

Osteoporose

Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med osteoporose da kortikosteroider har en negativ effekt på kalsiumbalansen.

Kaliumbalanse og kaliumutskillende diuretika

Moderate og høye doser av kortison eller hydrokortison kan føre til økt blodtrykk, salt- og vannretensjon og økt utskillelse av kalium. Dette forekommer sjeldnere ved bruk av syntetiske derivater, bortsett fra ved høye doser. Saltfattig diett og kaliumtilskudd kan være nødvendig. Alle kortikosteroider øker utskillelsen av kalsium.

Når kortikosteroider gis samtidig med kaliumutskillende diuretika bør pasienten observeres nøye for utvikling av hypokalemi.

Myokard ruptur etter nylig myokardinfarkt

Ifølge litteraturdata er det en klar forbindelse mellom bruk av kortikosteroider og ruptur av fri vegg i venstre ventrikel etter nylig myokardinfarkt. Behandling med kortikosteroider bør gjøres med stor forsiktighet hos disse pasientene.

Salisylater

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av salisylater, spesielt hos pasienter med hypoprotrombinemi.

Dersom salisylater gis samtidig med langtidsbehandling med kortikosteroider, bør reduksjon av kortikosteroiddosen foretas med stor forsiktighet, da det ellers er risiko for salisylatforgiftning.

Pasientene bør varsles om muligheten for at alvorlige psykiatriske bivirkninger kan forekomme med systemiske steroider (se pkt. 4.8).

Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt, nyresvikt, hypertensjon og migrene, da kortikosteroider kan føre til væskeretensjon.

Etter markedsføring er tumorlysesyndrom (TLS) rapportert hos pasienter med hematologiske maligniteter etter bruk av deksametason alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler. Pasienter med høy risiko for TLS, som for eksempel pasienter med høy proliferasjonshastighet, stor tumorbyrde og høy følsomhet overfor cytotoksiske legemidler bør overvåkes nøye og det bør tas hensiktsmessige forholdsregler.

Pediatrik populasjon

Vekst og utvikling må overvåkes nøye hos barn, da kortikosteroider kan fremkalle tidlig lukking av epifysen.

Premature nyfødte: Tilgjengelige data tyder på langtidsbivirkninger med hensyn til nevrologisk utvikling etter tidlig behandling (<96 timer) hos premature nyfødte med kronisk lungesykdom ved startdoser på 0,25 mg/kg to ganger daglig.

Hjelpestoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende kombinasjoner med deksametason kan kreve dosejustering;

Fenobarbital, fenytoin, karbamazepin

Fenobarbital (som også er en metabolitt av primidon), fenytoin og karbamazepin alene og i kombinasjon induserer metabolismen av hydrokortison, prednisolon og metylprednisolon (vist hos barn med astma) med behov for økt dosering som resultat. Denne interaksjonen gjelder sannsynligvis

for alle glukokortikoider. Fenytoin induserer metabolismen av deksametason og gjør dermed deksametasontester upålitelige. Samtidig induserer deksametason metabolismen av fenytoin med redusert plasmanivå som resultat.

Itrakonazol

Itrakonazol reduserer clearance av intravenøst administrert deksametason med 68 % ved å hemme CYP 3A4.

Rifampicin

Rifampicin induserer den mikrosomale oksidasjonen av glukokortikoider (hydrokortison, prednisolon, metylprednisolon). Dette fører til økt behov for steroider ved behandling med rifampicin og redusert behov for steroider etter slik behandling.

Primidon

Deksametason interagerer også med primidon noe som kan føre til redusert effekt av deksametason.

Salisylater

Kortikosteroider øker clearance av salisylater noe som fører til redusert plasmaclearance. Dersom salisylater gis samtidig med langtidsbehandling med kortikosteroider, øker risikoen for gastrointestinal blødning.

Ved samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert legemidler som inneholder kobicistat, er det forventet økt risiko for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen systemiske bivirkninger av kortikosteroider, og pasienten bør i slike tilfeller overvåkes for systemiske bivirkninger av kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Administrering av kortikosteroider til drektige dyr kan forårsake unormal fosterutvikling, inkludert ganespalte, intrauterin veksthemming og effekt på hjernens vekst og utvikling. Det er ingen holdepunkter for at kortikosteroider kan føre til økt forekomst av medfødte misdannelser, som leppe-/ganespalte hos mennesker (se også pkt. 5.3). Etter langtidsbehandling hos mennesker og dyr er det påvist lav placenta- og fødselsvekt.

Dessuten er det risiko for binyrebarksuppresjon hos den nyfødte ved langtidsbehandling. En gradvis nedtrapping av substitusjonsbehandlingen hos den nyfødte kan være nødvendig. Kortikosteroider skal derfor kun brukes under graviditet etter nøye vurdering.

Amming

Deksametason blir skilt ut i morsmelk hos mennesker i så stor grad at effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er sannsynlig.

Fertilitet

Steroider kan øke eller redusere motilitet og antall sædceller hos noen pasienter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Deksametason har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

For dette legemidlet er det ingen nyere klinisk dokumentasjon som kan brukes som grunnlag for vurdering av bivirkningsfrekvensen. Bortsett fra substitusjonsbehandling vil behandling med kortikosteroider alltid innebære en overdosering sammenlignet med den fysiologiske tilstanden. Bivirkninger fra farmakologiske doser av kortikosteroider er en naturlig konsekvens av den uttalte

effekten. Bivirkningene avhenger av dose, doseringsintervall, behandlingsvarighet og individuell følsomhet.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad ved bruk av følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	Økt mottakelighet for infeksjoner.
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner.
Endokrine sykdommer	
Vanlige	Binyrebarksuppresjon, Cushingslignende symptomer, vekstretardasjon hos barn, diabetes mellitus.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	Hypokalemi, natriumretensjon.
Ikke kjent	Væskeretensjon, hypokalemisk alkalose.
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	Psykiatriske lidelser fra eufori, insomni, humørforandringer, depresjon til psykose.
Nevrologiske sykdommer	
Sjeldne	Økt intrakranielt trykk.
Ikke kjent	Vertigo, hodepine.
Øyesykdommer	
Mindre vanlige	Økt intraokulært trykk, glaukom, posterior katarakt (grå stær), framstående øyne.
Ikke kjent	Chorioretinopati, tåkesyn.
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Hjertesvikt.
Ikke kjent	Myokard ruptur etter nylig myokardinfarkt.
Karsykdommer	
Mindre vanlige	Trombose, hypertensjon.
Ikke kjent	Embolisme.
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige	Gastrointestinale sykdommer som kvalme, magesår.
Ikke kjent	Blødning/perforasjon av tarmen, ulcerøs øsofagitt, pankreatitt, abdominal distensjon.
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Akne, hirsutisme.
Mindre vanlige	Hudatrofi, redusert sårtilheling, nedsatt reaksjon på hudtester, hudreaksjoner slik som allergisk dermatitt, urtikaria, angionevrotisk ødem.
Ikke kjent	Petekkier, erytem, ekkymose, hyperhidrose.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Muskelatrofi, osteoporose.
Sjeldne	Aseptisk nekrose av bein, seneruptur.
Ikke kjent	Proksimal myopati, vertebrale brudd og brudd i lange rørrknokler, muskeltkramper.
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Ikke kjent	Menstruasjonsforstyrrelser.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	Ødem, økt appetitt.
Ikke kjent	Malaise.
Undersøkelser	
Vanlige	Negativ nitrogenbalanse.
Mindre vanlige	Vektøkning.
Ikke kjent	Nedsatt karbohydrattoleranse.

Insidens av forutsigbare bivirkninger, inkludert suppressjon av hypotalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksen (fører til hemming av ACTH og kortisol), korrelerer med behandlingsvarigheten, dosering og tidspunkt for administrering.

Diabetes mellitus kan forverres og latent diabetes manifesteres.

Infeksjonsforsvaret kan hemmes og dermed øker mottakeligheten for infeksjoner. Infeksjoner, f.eks. tuberkulose, kan aktiveres.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet og symptomer: Akutt toksisitet, selv ved svært høye doser, gir vanligvis ingen kliniske problemer. En akutt overdosering kan muligens forverre preeksisterende sykdomstilstander slik som ulcus, elektrolyttforstyrrelser, infeksjoner og ødem. De fleste reaksjonene er nevropsykiatriske, men krampeanfallet og anafylaksi er observert. Gjentatte høye doser av metylprednisolon har gitt levernekrose og økt amylase. Bradyarytmier, ventrikkelarytmier og hjertestans ble observert ved intravenøs administrering av høye doser med metylprednisolon og deksametason.

Behandling: Er vanligvis ikke nødvendig. Magetømming og medisinsk kull kan gis hvis nødvendig, dessuten symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glukokortikoider, ATC-kode: H02A B02

Dexamethasone Orifarm inneholder deksametason, et syntetisk kortikosteroid med hovedsakelig glukokortikoid effekt. Substansen har antiallergen, antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt.

Følgende ekvivalenter forenkler bytte til deksametason fra andre glukokortikoider:

Milligram for milligram, er deksametason tilnærmet ekvivalent med betametason, 4-6 ganger mer potent enn metylprednisolon og triamcinolon, 6-8 ganger mer potent enn prednison og prednisolon, 25-30 ganger mer potent enn hydrokortison, og ca. 35 ganger mer potent enn kortison.

Effekten på elektrolyttbalansen er ikke signifikant med minimal natrium- og væskeretensjon. Den hemmende effekten på hypofysen er høy.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Deksametason absorberes raskt og nesten fullstendig fra mage-tarmsystemet (80 %). Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter 1-2 timer.

Distribusjon

Proteinbindingen av deksametason i plasma er 77 %, hovedsakelig til albumin. Distribusjonsvolumet er ca. 0,75 l/kg.

Biotransformasjon

Deksametason metaboliseres hovedsakelig i lever, men også i nyrene.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstid i plasma for deksametason er 3,5-4,5 timer. Halveringstiden for antiinflammatorisk effekt er 36-54 timer.

Deksametason og dens metabolitter skilles ut gjennom urinen. Etter peroral administrering blir ca. 30 % av den totale dosen skilt ut gjennom urinen som uforandret deksametason.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Hos pasienter med leversykdom er clearance av deksametason redusert på grunn av redusert metabolisme i lever. På den annen side er clearance økt hos pasienter med nyresvikt på grunn av akselerert metabolisme.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I dyrestudier er det sett ganespalte hos rotte, mus, hamster, kanin, hund og primater, men ikke hos hest og sau. I noen tilfeller var dette kombinert med defekter i sentralnervesystemet og i hjertet. Hos primater er det sett effekter i hjernen etter eksponering. I tillegg kan intrauterin vekst bli forsinket. Alle disse effektene ble sett ved høye doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse, pregelatinisert
Silika, kolloidal vannfri (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)
Natriumstearyl fumarat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite PVC/PVDC90/Aluminium blisterpakninger pakket i esker.

Pakningsstørrelser: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14352

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. februar 2023
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

21.02.2023