

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dexamethasone Zentiva 0,5 mg tabletter
Dexamethasone Zentiva 1 mg tabletter
Dexamethasone Zentiva 4 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver Dexamethasone Zentiva 0,5 mg tablett inneholder 0,5 mg deksametason.
Hver Dexamethasone Zentiva 1 mg tablett inneholder 1 mg deksametason.
Hver Dexamethasone Zentiva 4 mg tablett inneholder 4 mg deksametason.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver Dexamethasone Zentiva 0,5 mg tablett inneholder 137 mg laktose (som monohydrat).
Hver Dexamethasone Zentiva 1 mg tablett inneholder 137 mg laktose (som monohydrat).
Hver Dexamethasone Zentiva 4 mg tablett inneholder 134 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Dexamethasone Zentiva 0,5 mg tabletter: hvit til offwhite, rund, flat tablett med skråkant med diameter på cirka 8 mm, merket med DX på den ene siden og 500 på den andre siden.
Dexamethasone Zentiva 1 mg tabletter: hvit til offwhite, rund, flat tablett med skråkant med diameter på cirka 8 mm, merket med DX på den ene siden og 1 på den andre siden.
Dexamethasone Zentiva 4 mg tabletter: hvit til offwhite, rund, flat tablett med skråkant med diameter på cirka 8 mm, merket med DX på den ene siden og 4 på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dexamethasone Zentiva 0,5 mg, 1 mg, 4 mg tabletter er indisert ved:

- cerebralt ødem forårsaket av hjernesvulster, nevrokirurgi, hjerneabscess, bakteriell meningitt.
- alvorlige, akutte astmaanfall.
- innledende oral behandling av omfattende, alvorlige, akutte glukokortikoid-responsive hudlidelser, slik som erythrodermi, pemphigus vulgaris eller akutt eksem.
- innledende oral behandling av autoimmune sykdommer, for eksempel systemisk lupus erythematosus (spesielt viscerale former).
- aktiv revmatoid artritt med alvorlig progressivt forløp, f.eks. raskt destruktive former og/eller med ekstraartikulære manifestasjoner.
- alvorlige infeksjonssykdommer med toksiske tilstander (f.eks. tuberkulose, tyfoidfeber), kun som tilleggshandling til infeksjonsbehandling.
- palliativ behandling for ondartede svulster.
- behandling av koronavirussykdom 2019 (covid-19) hos voksne og ungdom (fra 12 år og eldre som veier minst 40 kg) som trenger oksygenbehandling.

I tillegg er Dexamethasone Zentiva 0,5 mg og 1 mg tabletter indisert for:

- Medfødt adrenogenitalt syndrom i voksen alder.

I tillegg er Dexamethasone Zentiva 1 mg og 4 mg tabletter indisert for:

- Forebygging og behandling av postoperativ eller cytostatisk induisert oppkast, som en del av antiemetisk behandling

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Avhengig av den underliggende sykdommen, kliniske symptomer og behandlingsrespons kan dosen reduseres i ulik hastighet og behandlingen avbrytes eller pasienten justeres til laveste mulige vedlikeholdsdose, om nødvendig under kontroll av binyrenes kontrollkrets. I prinsippet skal dosen og behandlingsvarigheten beholdes så høy og lenge som nødvendig, men også og samtidig så lav eller kort som mulig. Enhver reduksjon av dosen av dette legemidlet vil gjøres i gradvise steg.

Dersom langtidsbehandling anses som nødvendig etter innledende behandling, bytt til prednison/prednisolon, ettersom dette resulterer i mindre binyrebarksuppresjon (se pkt. 4.4).

Dosering

Dexamethasone Zentiva 0,5 mg, 1 mg, 4 mg tabletter:

Doseringen er avhengig av sykdommen, alvorlighetsgraden til sykdommen og av den enkelte pasients respons på behandlingen. Generelt sett bør relativt høye startdoser brukes, det kreves betydelig høyere doser til behandling av akutte alvorlige tilstander enn for kroniske sykdommer. Valget av passende dosestyrke avhenger av mengden av initialdosen og antall doser som skal fordeles over dagen.

Med mindre annet er forskrevet, gjelder følgende doseringsanbefalinger:

- Cerebralt ødem
Avhengig av årsak og alvorlighetsgrad er den innledende dosen 8–10 mg (opptil 80 mg) intravenøst, deretter 16–24 mg (opptil 48 mg)/dag oralt, fordelt på 3–4 (opptil 6) enkeltdoser over 4–8 dager. Langvarig, lavdose administrering av Dexamethasone Zentiva kan være nødvendig under strålebehandling ved konservativ behandling av inoperable hjernetumorer.
- Cerebralt ødem på grunn av bakteriell meningitt
0,15 mg/kg kroppsvekt, hver 6. time i 4 dager.
Barn: 0,4 mg/kg kroppsvekt hver 12. time i løpet av 2 dager, med oppstart før første administrering av antibiotika.
- Alvorlig akutt astmaanfall
Voksne: 8-20 mg, deretter etter behov 8 mg hver 4. time.
Barn: 0,15-0,3 mg/kg kroppsvekt.
- Akutte hudsykdommer
Daglige doser på 8-40 mg avhengig av sykdomstype og varighet, i individuelle tilfeller opptil 100 mg. Fortsett deretter behandlingen med gradvis nedtrapping av dosene
- Aktive faser av systemisk revmatisk sykdom
Systemisk lupus erythematosus: daglige doser på 6-16 mg.
- Aktiv revmatoid artritt med alvorlig progressivt forløp
f.eks. raskt destruktive former og/eller med ekstraartikulære manifestasjoner: 6-12 mg/dag.
- Alvorlige infeksjonssykdommer med toksiske tilstander (f.eks. tuberkulose, tyfoidfeber)
Daglige doser på 4-20 mg i noen dager, kun som tilleggshandling til infeksjonsbehandling.
- Palliativ behandling for ondartede svulster
Innledningsvis 8-16 mg/dag, ved langvarig behandling 4-12 mg/dag.

- Behandling av koronavirussykdom (covid-19)
Voksne pasienter: 6 mg intravenøst eller oralt, én gang daglig i opptil 10 dager.
Pediatrisk populasjon: Pediatriske pasienter (ungdom i alderen 12 år og eldre) anbefales å bruke 6 mg intravenøst eller oralt, én gang daglig i opptil 10 dager.
Behandlingsvarighet bør baseres på klinisk respons og den enkelte pasients behov. Eldre, nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering er nødvendig.

I tillegg for Dexamethasone Zentiva 0,5 mg, 1 mg tabletter:

- Medfødt adrenogenitalt syndrom i voksen alder
0,25-0,75 mg daglig, tatt som en enkel dose. Ytterligere administrering av et mineralokortikoid (fludrokortison) ved behov. Dersom det ikke er mulig å dosere med Dexamethasone Zentiva, bruk et annet legemiddel med deksametason som er tilgjengelig på markedet. Ved spesielt fysisk stress (f.eks. traumer, kirurgi), interkurrente infeksjoner osv. kan en doseøkning på 2 til 3 ganger, og ved ekstremt stress (f.eks. fødsel) opptil 10 ganger, være nødvendig

I tillegg for Dexamethasone Zentiva 1 mg, 4 mg tabletter:

- Forebygging og behandling av cytostatisk induisert oppkast sammen med antiemetisk behandling
10-20 mg før oppstart av cellegift, deretter, om nødvendig, 2 til 3 ganger daglig 4-8 mg i løpet av 1-3 dager (moderat emetogen behandling) eller opptil 6 dager (sterkt emetogen cellegift).
- Forebygging og behandling av postoperativt oppkast
Individuell dose på 8-20 mg før operasjonsstart.
0,15-0,5 mg/kg kroppsvekt til barn på 2 år og eldre med en maksimal dose på 16 mg.

Administrasjonsmåte

Tablettene skal svelges hele med eller etter et måltid, og tas med rikelig væske. Under behandlingen bør den daglige dosen gis som en enkeltdose om morgenen, om mulig (cirkadisk behandling). Hos pasienter som trenger høydosebehandling på grunn av sin sykdom, er det imidlertid ofte nødvendig med flere daglige doser for å oppnå maksimal effekt.

Spesielle populasjoner

I tilfelle av hypotyreose eller levercirrhose, kan relativt lave doser være tilstrekkelig, eller en dosereduksjon kan være nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Avhengig av dose og behandlingsvarighet kan binyrebarkinsuffisiens indukert av glukokortikoider, vare i noen få måneder og i enkelte tilfeller i over ett år etter at behandlingen er avsluttet. Dersom en pasient opplever særlig uttalt fysisk stress (ulykke, operasjon, fødsel osv.) under behandlingen med Dexamethasone Zentiva, kan en midlertidig økning i dosen være nødvendig. På grunn av den potensielle risikoen i stressende situasjoner bør pasienter i langtidsbehandling med Dexamethasone Zentiva utstedes et steroidkort. Selv ved vedvarende binyrebarkinsuffisiens etter avsluttet behandling kan administrering av glukokortikoider være nødvendig i situasjoner med fysiske stresstilstander (f.eks. tuberkulose, tyfoidfeber). Behandlingsindusert akutt binyrebarkinsuffisiens kan minimeres ved langsom dosereduksjon på tidspunktet for planlagt seponering.

Infeksjoner og vaksiner

På grunn av immunsuppresjon kan behandling med Dexamethasone Zentiva øke risikoen for bakterie-, virus-, sopp- eller parasittinfeksjoner samt opportunistiske infeksjoner. Symptomer på en eksisterende

eller utviklende infeksjon kan maskeres, noe som hindrer diagnosen. Latente infeksjoner, som tuberkulose eller hepatitt B kan også reaktiveres.

Noen virussykdommer, som vannkopper eller meslinger, kan ha et spesielt alvorlig forløp hos pasienter som blir behandlet med glukokortikoider. Immunosupprimerte pasienter uten en bekreftet historie med vannkopper eller meslinger har spesielt høy risiko. Hvis disse pasientene kommer i kontakt med personer som lider av meslinger eller vannkopper under behandling med Dexamethasone Zentiva, bør forebyggende behandling startes der det er nødvendig.

Vaksinasjoner med inaktiverte vaksiner er i prinsippet mulig. Det må imidlertid tas i betraktning at immunresponsen og dermed respons av vaksiner kan svekkes hvis det brukes høyere doser kortikosteroider.

Systemiske kortikosteroider skal ikke stoppes hos pasienter som allerede får behandling med systemiske (orale) kortikosteroider av andre grunner (f.eks. pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom), men som ikke trenger tilleggsbehandling med oksygen.

Behandling med Dexamethasone Zentiva skal kun vurderes når det er strengt nødvendig, og med ytterligere målrettet antiinfeksjonsbehandling for pasienter med følgende sykdommer:

- Akutte virusinfeksjoner (hepatitt B, herpes zoster, herpes simplex, vannkopper, herpes keratitt)
- HBsAg-positiv kronisk aktiv hepatitt
- Cirka 8 uker før og opptil 2 uker etter vaksinasjoner ved bruk av levende vaksiner
- systemisk parasitose og mykose (f.eks. nematoder)
- Hos pasienter med mistenkt eller bekreftet infeksjon med dvergtrådorm (*strongyloides*), kan glukokortikoider føre til aktivering og omfattende spredning av parasitter.
- poliomyelitt
- lymfadenitt etter BCG-immunisering
- akutte og kroniske bakterieinfeksjoner
- ved tuberkulose i pasientens sykehistorie må legemidlet kun brukes med tuberkulostatisk beskyttelse

Behandling med Dexamethasone Zentiva skal kun vurderes når det er strengt nødvendig, og med ytterligere spesifikk behandling ved følgende sykdommer:

- Magesår
- Osteoporose
- Alvorlig hjertesvikt
- Dårlig/utilstrekkelig kontrollert hypertensjon
- Dårlig/utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus
- Psykiatrisk sykdom (inkludert tidligere sykdomshistorie), inkludert selvmordstendenser. Nevrologisk eller psykiatrisk overvåking anbefales.
- Trang- og åpenvinkelglaukom. Oftalmologisk overvåking og samtidig behandling anbefales.
- Sår dannelse i hornhinnen og hornhinneskader. Oftalmologisk overvåking og samtidig behandling anbefales.

Feokromocytom krise

Feokromocytom krise, som kan være dødelig, er rapportert etter administrering av systemiske kortikosteroider. Kortikosteroider bør kun gis til pasienter med mistenkt eller identifisert feokromocytom etter en tilstrekkelig risiko-nyttevurdering.

Synsforstyrrelser

Det er rapportert om synsforstyrrelser ved systemisk og topisk bruk av kortikosteroider. Hvis en pasient opplever symptomer, som f.eks. tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal det vurderes å henvise pasienten til oftalmolog for vurdering av mulige årsaker. Årsakene kan inkludere katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer, som for eksempel sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er rapportert etter bruk av systemiske og topiske kortikosteroider.

Gastrointestinale sykdommer

På grunn av risikoen for intestinal perforasjon kan deksametasonfosfat bare brukes når det er tydelig indisert, sammen med egnet overvåking, hos pasienter med:

- alvorlig ulcerativ kolitt med overhengende fare for perforasjon, dette kan oppstå uten peritoneal irritasjon;
- divertikulitt;
- enteroanastomoser (umiddelbart postoperativt).

Tegn på peritoneal irritasjon sekundært til gastrointestinal perforasjon kan være fraværende hos pasienter med høye doser med glukokortikoider.

Diabetes

Under behandling med Dexamethasone Zentiva av diabetespasienter må det tas hensyn til økt behov for insulin eller orale antidiabetika.

Andre tilstander

Under behandling med Dexamethasone Zentiva, spesielt når det brukes høye doser og av pasienter med dårlig kontrollert hypertensjon, er regelmessige blodtryksmålinger nødvendig.

Pasienter med alvorlig hjertesvikt skal overvåkes nøye, da det er en risiko for forverring.

Det er risiko for bradykardi ved bruk av høye doser av deksametason.

Alvorlige anafylaktiske reaksjoner kan også forekomme.

Risikoen for senerelaterte symptomer, senebetennelse og seneruptur økes når fluorokinolon og glukokortikoider administreres sammen.

Samtidig myasthenia gravis kan initialt bli forverret under behandling med deksametason.

Langtidsbehandling med Dexamethasone Zentiva krever regelmessig medisinsk overvåking (inkludert oftalmologisk oppfølging hver tredje måned).

Ved høye doser skal pasienter monitoreres for å sikre tilstrekkelig kaliuminntak og redusert natriuminntak, og kaliumnivåer skal overvåkes.

Avhengig av varighet og dosering ved behandling forventes det negativ påvirkning på kalsiummetabolismen, og det anbefales derfor forebyggende behandling mot osteoporose. Dette gjelder ikke minst ved alle eksisterende risikofaktorer som arvelighet, høy alder, utilstrekkelig inntak av proteiner og kalsium etter overgangsalder, stor røyking, overdrevent alkoholinntak, samt lite fysisk aktivitet. Forebygging består av tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D, samt fysisk aktivitet. Medisinsk tilleggsbehandling bør vurderes ved eksisterende osteoporose.

Ved avslutning eller seponering av langtidsbehandling med glukokortikoider bør risikoen for forverring eller tilbakefall av underliggende sykdommer, binyrebarkinsuffisiens og abstinenssyndrom tas i betraktning.

Etter markedsføring har tumorlysesyndrom (TLS) blitt 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 pasienter med høy proliferativ aktivitet, høy svulstbelastning og høy følsomhet overfor cellegift skal overvåkes nøye, og passende forholdsregler må tas.

Pediatrisk populasjon

Premature barn

Tilgjengelige data indikerer langvarige bivirkninger på nervecellenes utvikling etter tidlig behandling (< 96 timer) av premature barn med kronisk lungesykdom ved doser på 0,25 mg/kg to ganger daglig ved behandlingsstart. I barns vekstfase barn skal nytte-risikoforholdet ved behandling med Dexamethasone Zentiva vurderes nøye. Behandlingen bør være tidsbegrenset eller alternerende ved langtidsbehandling

Eldre pasienter

Da eldre pasienter har økt risiko for osteoporose, skal nytte-risikoforholdet ved behandling med Dexamethasone Zentiva vurderes nøye.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose galaktosemalabsorpsjon, 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

Østrogener (f.eks. hemmere av eggløsning)

Østrogener kan forlenge halveringstiden til glukokortikoider. Den kliniske effekten av glukokortikoider blir derfor forsterket.

Antacida

Samtidig administrasjon med magnesiumhydroksid og aluminiumhydroksid kan redusere absorpsjonen av glukokortikoider og forårsake redusert effekt av Dexamethasone Zentiva. Disse legemidlene skal derfor tas med minst 2 timers mellomrom.

CYP 3A4-induserende legemidler, slik som rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater og primidon

Effekten av glukokortikoider kan reduseres.

CYP3A4-hemmere (inkludert ketokonazol, itrakonazol og kobicistat

Det antas at samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert legemidler som inneholder kobicistat, øker risikoen for systemiske bivirkninger. Denne kombinasjonen skal unngås med mindre fordelene oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger relatert til kortikosteroider. I så fall skal pasientene overvåkes for systemiske reaksjoner på kortikosteroider.

Efedrin

Kan øke metabolismen av glukokortikoider, og dermed redusere effekten av dem.

Hjerteglykosider

Glykosideeffekten kan forsterkes som følge av kaliummangel.

Saluretika/laksativer

Kaliumutskillelsen kan øke.

Antidiabetika

Den hypoglykemiske effekten kan reduseres.

Kumarinderivater

Effekten av kumarinantikoagulantia kan enten svekkes eller forsterkes. Samtidig administrasjon kan gjøre det nødvendig å justere antikoagulantdosen.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID), salisylater og indometacin

Det er økt risiko for gastrointestinale sårdannelser og blødninger.

Ikke-depolariserende muskelrelakserende legemidler

Muskelrelaksering kan forlenges.

Atropin, andre antikolinergika

Ytterligere økning av intraokulært trykk kan forekomme ved samtidig bruk.

Prazikvantel

Glukokortikoider kan forårsake reduserte nivåer av prazikvantel i blodet.

Klorokin, hydroksyklorokin, meflokin

Det er økt risiko for forekomst av myopati og kardiomyopati.

Somatropin

Effekten av somatropin kan bli redusert ved langvarig behandling.

Protirelin

Økningen i TSH ved bruk av protirelin kan reduseres.

Immunosuppressiva

Økt mottakeligheten for infeksjoner og potensielle forverring eller manifestasjoner av latente infeksjoner. I tillegg øker også risikoen for hjerneslag når legemidlet brukes i kombinasjon med ciklosporin fordi nivået av ciklosporin i blodet øker.

Fluorokinoloner

Fluorokinoloner kan øke risikoen for seneproblemer.

Effekt på testmetoder

Hudreaksjoner på allergitest kan bli undertrykt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Deksametason passerer placentabarrieren. Under graviditet, spesielt i første trimester, skal deksametason ikke gis før nytte-risikoforholdet er vurdert.

Unormal fostervekst kan ikke utelukkes ved langvarig behandling med kortikosteroider under graviditet.

Administrasjon av kortikosteroider til drektige dyr kan forårsake unormal fosterutvikling, inkludert ganespalte, intrauterin vekstretardasjon og effekter på vekst og hjerneutvikling. Det finnes ikke evidens for at kortikosteroider fører til økt forekomst av medfødte misdannelser som ganespalte/leppespalte hos mennesker (se pkt. 5.3).

Hvis moren behandles med glukokortikoider på slutten av graviditeten er det risiko for binyrebarksuppresjon hos fosteret, og gradvis reduserende substitusjonsbehandling kan være nødvendig hos det nyfødte barnet.

Amming

Deksametason utskilles i morsmelk. Det er ikke rapportert om skader hos barn. Indikasjonen bør likevel vurderes nøye for pasienter under graviditeten. Hvis det kreves høye doser på grunn av sykdommen, bør barnen avvennes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Hormonerstatningsbehandling:

Lav risiko for bivirkninger dersom anbefalte doseringer følges.

Farmakoterapi:

Følgende bivirkninger kan oppstå, og avhenger sterkt av dosen og behandlingens varighet, og frekvensen av disse bivirkningene er derfor ikke kjent.

Infeksiøse og parasitære sykdommer

Maskering av infeksjoner, manifestasjon, forverring eller reaktivering av infeksjoner (bakterie-, virus-, sopp- og parasittinfeksjoner og opportunistiske infeksjoner), aktivering av strongyloidiasis (se pkt. 4.4).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Moderat leukocytose, lymfopeni, eosinopeni, polycytemi.

Forstyrrelser i immunsystemet

Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. legemiddelindusert eksantem), alvorlige anafylaktiske reaksjoner som arytmier, bronkospasmer, hypo- eller hypertensjon, sirkulatorisk kollaps, hjertestans, svekkelse av immunsystemet.

Endokrine sykdommer

Cushings syndrom (typiske symptomer: månefjes, trunkal fedme og pletora), binyresuppresjon (se pkt. 4.4).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Natriumretensjon med ødemdannelse, økt kaliumutskillelse (forsiktig: arytmier), vektøkning, redusert glukosetoleranse, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi og hypertriglyseridemi, økt appetitt.

Psykiatriske lidelser

Depresjoner, irritasjon, eufori, økt energi, psykoser, mani, hallusinasjoner, påvirker labilitet, angst, søvnforstyrrelser, selvmordstendenser.

Nevrologiske sykdommer

Pseudotumor cerebri, manifestasjon av latent epilepsi og økt sannsynlighet for anfall ved manifest epilepsi.

Øyesykdommer

Katarakt, spesielt med bakre subkapsulær opasifisering, glaukom, forverring av symptomer i tilfelle av hornhinnesår, økt risiko for virale-, sopp- og bakterieinfeksjoner i øyet, forverring av bakteriell betennelse i hornhinnen, ptose, mydriasis, kemose, iatrogen skleral perforasjon, korioretinopati tåkesyn (se også pkt. 4.4).

Karsykdommer

Hypertensjon, økt risiko for arteriosklerose og trombose, vaskulitt (også som abstinenssyndrom etter langvarig behandling), økt kapillær skjørhet.

Gastrointestinale sykdommer

Gastrointestinale sår, gastrointestinale blødninger, pankreatitt, magesymptomer.

Hud- og underhudssykdommer

Striae rubrae, atrofi, teleangiektasi, petekkier, ekkymose, hypertrikose, steroid akne, rosacea-lignende (perioral) dermatitt, endringer i hudpigmentering.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Myopati, muskelatrofi og svakhet, osteoporose (doseavhengig, også mulig etter kort behandling), aseptisk beinnekrose, senerelaterte symptomer, seneruptur, epidural lipomatose, veksthemming hos barn.

Merk: Etter langvarig behandling kan for rask nedtrapping medføre symptomer som muskel- og leddsmerter.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Forstyrrelser i seksuell hormonsekresjon (kan forårsake fra uregelmessig menstruasjon til amenoré, hirsutisme, impotens)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Forsinket sårheling.

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

Symptomer

Det finnes ingen kjente tilfeller av akutt forgiftning ved bruk av deksametason. Ved kronisk overdosering forventes en økning av bivirkninger (se pkt. 4.8), særlig bivirkninger knyttet til det endokrine systemet, stoffskifte og elektrolyttbalanse.

Behandling

Det finnes ingen kjent motgift mot deksametason.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kortikosteroider til systemisk bruk, glukokortikoider, ATC-kode: H02AB02

Deksametason er et monofluorinert glukokortikoid med markert antiallergisk, antiinflammatorisk og membranstabiliserende egenskaper, samt effekter på karbohydrat-, protein- og lipidmetabolisme.

Deksametason har en glukokortikoid effekt som er ca. 7,5 ganger mer potent enn prednisolon og prednison. Sammenlignet med hydrokortison er det 30 ganger mer potent, og det har ingen mineralkortikoide effekter.

Glukokortikoider som deksametason har biologisk effekt ved å aktivere transkripsjon av kortikoidsensitive gener. De antiinflammatoriske, immunsuppressive og antiproliferative effektene induseres av faktorer som redusert dannelse og frigjøring av inflammatoriske mediatorer og deres aktivitet, og ved å hemme spesifikke funksjoner og migrering av inflammatoriske celler. I tillegg er det mulig at effekten av sensibiliserte T-lymfocytter og makrofager på målceller av kortikosteroider hindres.

Hvis langvarig kortikoidmedisinering er nødvendig, må det tas hensyn til mulig induksjon av forbigående binyrebarkinsuffisiens. Suppresjonsevnen til hypothalamus-hypofyse-binyreaksen avhenger delvis av individuelle faktorer.

Behandling av covid-19

RECOVERY-studien (Randomised Evaluation of COVID-19 therapy)¹ er en utprøverinitiert, individuelt randomisert, kontrollert, åpen og adaptiv plattformstudie som undersøker effektene av potensielle behandlinger hos pasienter innlagt på sykehus med covid-19.

Studien ble gjennomført ved 176 sykehus i Storbritannia.

6425 pasienter ble randomisert til å motta enten deksametason (2104 pasienter) eller standard behandling (4321 pasienter). 89 % av pasientene hadde laboratoriebekreftet SARS-CoV-2-infeksjon.

Ved randomisering fikk 16 % av pasientene respiratorbehandling eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO), 60 % fikk bare oksygen (med eller uten ikke-invasiv ventilasjon) og 24 % fikk ingen av delene.

Pasientenes gjennomsnittsalder var 66,1+/-15,7 år. 36 % av pasientene var kvinner. 24 % av pasientene hadde diabetes i anamnesen, 27 % hadde hjertesykdom og 21 % hadde kronisk lungesykdom.

Primært endepunkt

Mortalitet etter 28 dager var signifikant lavere i deksametasongruppen enn i gruppen som fikk standard behandling. Det ble rapportert om dødsfall hos 482 av 2104 pasienter (22,9 %) i deksametasongruppen og 1110 av 4321 pasienter (25,7 %) i gruppen som fikk standardbehandling (rateforhold, 0,83; 95 % konfidensintervall [KI], 0,75 til 0,93; $p < 0,001$).

I deksametasongruppen var forekomsten av dødsfall lavere enn hos gruppen som fikk standard behandling blant pasienter som fikk respiratorbehandling (29,3 % vs. 41,4 %; rateforhold, 0,64; 95 % KI, 0,51 til 0,81) og hos de som fikk oksygentilførsel uten respiratorbehandling (23,3 % vs. 26,2 %; rateforhold, 0,82; 95 % KI, 0,72 til 0,94).

Deksametason hadde ingen tydelig effekt blant pasienter som ikke fikk noen form for respirasjonsstøtte ved randomisering (17,8 % vs. 14,0 %; rateforhold, 1,19; 95 % KI, 0,91 til 1,55).

Sekundære endepunkter

Pasienter i deksametasongruppen hadde kortere sykehusopphold enn pasientene i gruppen som fikk standard behandling (median, 12 dager vs. 13 dager) og hadde større sannsynlighet for å bli utskrevet i live innen 28 dager (rateforhold, 1,10; 95 % KI, 1,03 til 1,17).

I likhet med det primære endepunktet ble det sett størst effekt mht. utskrivning fra sykehus innen 28 dager blant pasienter som fikk respiratorbehandling ved randomisering (rateforhold 1,48; 95 % KI 1,16, 1,90), etterfulgt av kun oksygen (rateforhold, 1,15 ;95 % KI 1,06–1,24) og ingen positiv effekt ble sett blant pasienter som ikke fikk oksygentilførsel (rateforhold, 0,96; 95 % KI 0,85–1,08).

Utfall	Deksametason (N = 2104)	Standardbehandling (N = 4321)	Frekvensratio eller relativ risiko (95 % KI)*
<i>antall/totalt antall pasienter (%)</i>			
Primærutfall			
Mortalitet ved dag 28	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundærutfall			
Utskrivning fra sykehuset innen 28 dager	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invasiv mekanisk ventilasjon eller dødelig utfall†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invasiv mekanisk ventilasjon	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)

Dødelig utfall	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)
----------------	-----------------	-----------------	------------------

* Frekvensratio er justert for alder med hensyn på utfall av mortalitet ved dag 28 og utskrivning fra sykehuset. Relativ risiko er justert for alder med hensyn på utfall for pasienter som mottok invasiv mekanisk ventilasjon eller dødsfall inkludert underkategorier.

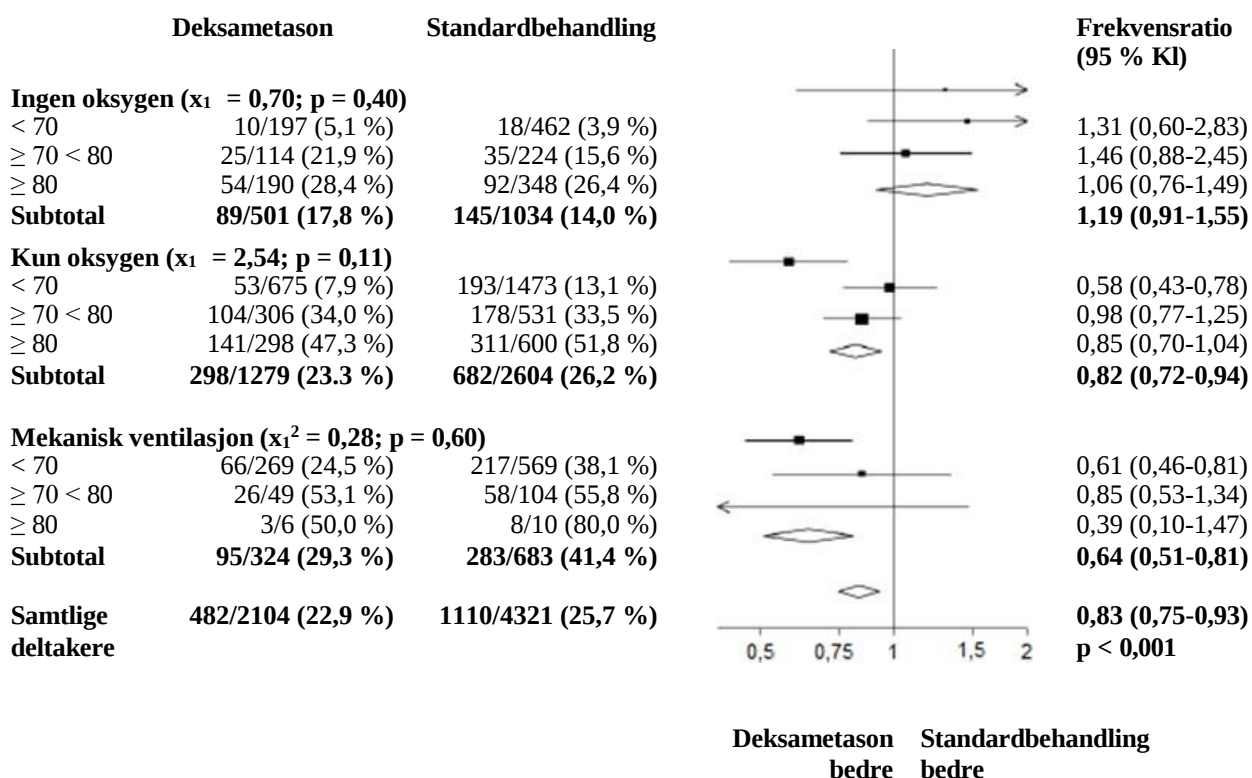
† Pasienter som mottok invasiv mekanisk ventilasjon ved randomisering ble ekskludert fra denne kategorien.

Sikkerhet

Fire alvorlige bivirkninger var assosiert med studiebehandlingen: to forekomster av hyperglykemi, én forekomst av steroid-indusert psykose og én forekomst av øvre gastrointestinal blødning. Alle bivirkningene gikk over.

Analysen av undergrupper

Effekter av allokering til DEKSAMETASON ved mortalitet på dag 28, etter alder og type respirasjonsstøtte ved randomisering²



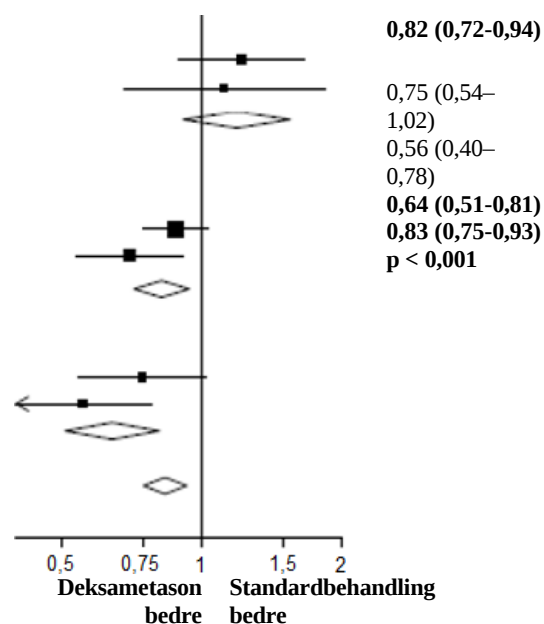
Effekter av allokering til DEKSAMETASON ved mortalitet på dag 28, etter type respirasjonsstøtte ved randomisering og eventuelle tidligere kroniske sykdommer³

	Deksametason	Standardbehandling	Frekvensratio (95 % KI)
Ingen oksygen ($x_1 = 0,08$; $p = 0,78$)			
Tidligere sykdom	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)	1,22 (0,89–1,66)
Ingen tidligere sykdom	24/188 (12,8 %)	45/436 (10,3 %)	1,12 (0,68–1,83)
Subtotal	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)	1,19 (0,91-1,55)
Kun oksygen ($x_1 = 2,05$; $p = 0,15$)			
Tidligere sykdom	221/702 (31,5 %)	481/1473 (32,7 %)	0,88 (0,75–1,03)
Ingen tidligere sykdom	77/577 (13,3 %)	201/1131 (17,8 %)	0,70 (0,54–0,91)
Subtotal	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)	

Mekanisk ventilasjon ($x_1 = 1,52$; $p = 0,22$)

Tidligere sykdom	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)
Ingen tidligere sykdom	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)
Subtotal	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)

Samtlige deltakere	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)
---------------------------	--------------------------	---------------------------



¹ www.recoverytrial.net

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Deksametason absorberes raskt og nesten fullstendig i magen og tynntarmen etter oral administrasjon. Biotilgjengelighet etter oral administrasjon er 80–90 %. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1-2 timer etter administrasjon. Deksametason binder seg til plasmaalbumin på en doseavhengig måte.

Ved veldig høye doser sirkulerer de fleste fritt i blodet. Ved hypoalbuminemi øker andelen ubundet (aktivt) kortikoid.

(Serum) eliminasjonshalveringstid for deksametason hos voksne er i gjennomsnitt ca. 250 minutter (+ 80 minutter). På grunn av sin lange biologiske halveringstid på over 36 timer kan deksametason føre til akkumulering og overdose dersom det administreres kontinuerlig hver dag.

Utskillelsen er stort sett renal, i form av fri deksametasonalkohol. Noe metabolisme foregår, og metabolittene utskilles hovedsakelig som glukuronater eller sulfater, også i stor grad gjennom nyrene. Forstyrrelser i nyrefunksjonen påvirker ikke eliminasjonen av deksametason i vesentlig grad. På den andre siden forlenges eliminasjonshalveringstiden i tilfelle av alvorlig leversykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet:

LD50 for deksametason etter én enkelt oral anvendelse i løpet av de første 7 dagene hos mus er 16 g/kg kroppsvekt og hos rotter mer enn 3 g/kg kroppsvekt. Etter én enkelt subkutan anvendelse er LD50 hos mus mer enn 700 mg/kg kroppsvekt, og hos rotter rundt 120 mg/kg kroppsvekt i løpet av de første 7 dagene. Observert over en periode på 21 dager faller disse verdiene, noe som tolkes som en følge av alvorlige infeksjonsutløste sykdommer, forårsaket av hormonindusert immunsuppresjon.

Kronisk toksisitet:

Det foreligger ingen informasjon om kronisk toksisitet hos mennesker eller dyr. Kortikoidinduserte manifestasjoner av forgiftning er aldri rapportert. Ved relativt langvarig behandling med doser over 1,5 mg/dag, må det påregnes betydelige bivirkninger (se pkt. 4.8).

Mutagent og kreftfremkallende potensiale:

Tilgjengelige studieresultater for glukokortikoider gir ingen bevis for klinisk relevante gentoksiske egenskaper.

Reproduksjonstoksisitet:

I eksperimentelle dyreforsøk ble ganespalte observert hos rotter, mus, hamstere, kaniner, hunder og primater, men ikke hos hester eller sauer. I noen tilfeller var disse abnormitetene kombinert med defekter i sentralnervesystemet og hjertet. I primater, etter eksponering, ble det observert endringer i hjerneområdet. I tillegg kan intrauterin vekst bli forsinket. Alle disse effektene ble observert ved administrering av høye doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Laktosemonohydrat
Natriumstivelsesglykolat (type A)
Magnesiumstearat (E572)
Silika, kolloidal vannfri (E551)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Dexamethasone Zentiva 0,5 mg:
2 år

Dexamethasone Zentiva 1 mg, 4 mg:
3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakket i hvite, ugjennomsiktige Alu/PVC/PVDC blister.

Pakningsstørrelse: 10, 20, 30, 50, 100 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10

Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,5 mg: 21-14366

1 mg: 21-14367

4 mg: 21-14369

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.07.2023

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

05.07.2023