

 11. februar 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dexametason "Abcur", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 28191

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dexametason "Abcur"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Én tablet indeholder 1 mg eller 4 mg dexamethason.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 1 mg tablet indeholder 73 mg lactosemonohydrat.

Hver 4 mg tablet indeholder 70 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

1 mg: Rund, biplan, hvid til off-white tablet med skrå kanter og enkelt delekærv, med prægning "D│1", tabletstørrelse 7 × 2,4 mm.

4 mg: Rund, biplan, hvid til off-white tablet med skrå kanter og enkelt delekærv, med prægning "D│4", tabletstørrelse 7 × 2,4 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Tilstande med behov for kortikosteroiders antiinflammatoriske og immunsuppressive virkning. Særligt til kortvarig intensiv behandling.
* Cerebralt ødem eller forhøjet intrakranielt tryk ved hjernetumorer
* Til behandling af cancer mammae, ovarii, prostatae eller testis, hvor kortikosteroidvirkning er ønskelig.
* Forebyggelse af kvalme ved kemoterapi.
* Dexametason "Abcur" er indiceret til behandling af coronavirus-sygdom 2019 (COVID-19) hos voksne og unge patienter (i alderen 12 år og ældre med en legemsvægt på mindst 40 kg), der behøver supplerende iltbehandling.
* Diagnostisk test af hypofyse- og binyrebarkfunktion

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Doseringen bør titreres efter den individuelle respons og sygdommens sværhed. For at minimere bivirkningerne bør den mindste virksomme dosis anvendes. Initialdosis er mellem 0,5 og 8 mg dagligt, afhængigt af den behandlede sygdom. Mange alvorlige sygdomstilstande kan kræve højere doser end 8 mg. Initialdosis kan bibeholdes eller justeres indtil tilfredsstillende respons opnås.

*Sygdomme, hvor antiinflammatorisk og immunsuppressiv virkning af kortikosteroider er ønskelig:* Initialdosis er sædvanligvis 1-4 mg dagligt i få dage til 1 uge. I svære akutte tilfælde kan gives op til 8 mg dagligt i få dage. Når virkning er opnået, nedsættes dagsdosis gradvis med 1‑2 mg hver tredje dag til en passende vedligeholdelsesdosis, sædvanligvis 1‑2 mg.

*Cerebralt ødem eller forhøjet intrakranielt tryk ved hjernetumorer:* Ved cerebralt ødem eller forhøjet intrakranielt tryk som følge af hjernetumor indledes der i svære tilfælde med intravenøs administration af glukokortikoider; ved bedring skiftes til oral administration af 4-16 mg Dexametason "Abcur" dagligt. I lettere tilfælde er oral administration af 2-8 mg tilstrækkeligt.

*Behandling of cancer mammae, ovarii, prostatae eller testis:* Initialdosis er sædvanligvis 8-16 mg. Vedligeholdelsesdosis er 4-12 mg.

*Forebyggelse af kvalme ved kemoterapi:* Til forebyggelse og behandling af cytostatika­induceret opkastning gives dagen før planlagt cytostatisk behandling 8 mg oralt; ved behandlingens start gives 8-12 mg i.v., derefter 16-24 mg dagligt oralt i i alt 2 dage.

*Diagnostisk test af hypofyse- og binyrebarkfunktion*

*Hæmning af hypofyse- og binyrebarkfunktionen:* 1-4 mg dagligt. Dagsdosis bør fordeles på 2-4 doser i løbet af dagen, af hvilke den sidste gives sent på aftenen.

*Hæmningstekst af hypofyse- og binyrebarkfunktionen:* Sædvanligvis gives en enkelt dosis på 2 mg kl. 23-24, og der tages en blodprøve kl. 8.00 den følgende morgen.

*Nedsat nyrefunktion:* Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se også pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion:* Hos patienter med svær leversygdom kan dosisjustering være nødvendig (se også pkt. 5 2).

Til behandling af Covid-19*:*

Voksne patienter 6 mg oralt en gang dagligt i op til 10 dage.

*Pædiatrisk population:*

Til pædiatriske patienter (unge på 12 år og derover) anbefales 6 mg oralt en gang dagligt i op til 10 dage.

Behandlingsvarigheden bør tilpasses den kliniske respons og den enkelte patients behov.

*Ældre, nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion*Dosisjustering er ikke nødvendig.

Administration

Oral.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Systemiske svampeinfektioner

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Patienten bør informeres om, at dosis skal øges ved feber og stress.

 Efter langtidsbehandling bør seponering finde sted gradvist. Tilførsel af kortikosteroider undertrykker den endogene sekretion af kortikotropin (ACTH) fra hypofyseforlappen med atrofi af binyrebarken til følge, hvorfor pludselig seponering kan medføre akut binyrebarkinsufficiens. Kortikosteroider bør derfor altid seponeres gradvist, særlig efter behandling med høje doser eller i længere tid.

Infektioner og vaccinationer

Der bør udvises den yderste forsigtighed ved infektioner, og kausal terapi bør iværksættes.

Kortikosteroider i høje doser kan forringe immunresponsen ved vaccination. Hvis der er vaccineret med levende vaccine kort før initiering af behandlingen med dexamethason, skal patienten overvåges tæt under administrationen af dexamethason. Levende vaccine må ikke administreres under eller efter behandling med dexamethason.

Anvendelse af dexamethason ved aktiv tuberkulose bør begrænses til tilfælde af fulminant eller dissemineret tuberkulose, hvor kortikosteroider gives sammen med passende tuberkulosebehandling. Hvis kortikosteroider er indiceret hos patienter med latent tuberkulose eller med tuberkulinreaktivitet, er tæt overvågning nødvendig på grund af risikoen for reaktivering af sygdommen. Ved langtidsbehandling med kortikosteroider bør sådanne patienter have profylaktisk antibiotisk behandling.

Behandling af Covid-19

Systemiske kortikosteroider bør ikke seponeres hos patienter, der allerede er i behandling med systemiske (orale) kortikosteroider af andre grunde (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom), men som ikke behøver supplerende ilt.

Diabetes

Hos diabetespatienter kan det være nødvendigt at øge insulindosis ved behandling med kortikosteroider.

Cerebralt ødem eller forhøjet intrakranielt tryk

Kortikosteroider må ikke anvendes ved hovedtraumer eller apopleksi, da de ikke kan forventes at have gavnlig virkning og kan være skadelige.

Gastrointestinale sygdomme

Steroider bør anvendes med forsigtighed ved uspecifik ulcerøs kolitis, hvis der er mistanke om perforation, absces eller anden pyogen infektion, divertikulitis, intestinale anastomoser eller aktivt eller latent ulcus pepticum. Hos patienter i behandling med store doser kortikosteroider kan peritoneal irritation eller gastrointestinal perforation forløbe helt eller delvis symptomfrit.

Øjensygdomme

Langvarig anvendelse af kortikosteroider kan medføre posterior subkapsulær katarakt, glaukom med eventuel beskadigelse af nervus opticus, og øget risiko for sekundære svampe- eller virusinfektioner i øjnene.

Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed ved okulær herpes simplex på grund af muligheden for korneaperforation.

Osteoporose

Kortikosteroider hvad anvendes med forsigtighed ved osteoporose, da kortikosteroider har negativ virkning på calciumbalancen.

Kaliumbalance og kalium-depleterende diuretika

Hydrocortison eller cortison i sædvanlige eller store doser kan forårsage blodtryks­forhøjelse, salt- og væskeretention og øget kaliumudskillelse. Syntetiske derivater har mindre tilbøjelighed hertil, medmindre de anvendes i store doser. Saltfattig kost og kaliumtilskud kan være nødvendigt. Alle kortikosteroider øger calciumudskillelsen.

Hvor kortikosteroider administreres sammen med kalium-depleterende diuretika, bør patienten observeres nøje for udvikling af hypokaliæmi.

Myokardieruptur efter nyligt myokardieinfarkt

Efter et nyligt myokardieinfarkt er der ifølge litteraturen klar sammenhæng mellem anvendelse af kortikosteroider og ruptur af den frie væg af venstre ventrikel. Hos sådanne patienter bør der udvises stor forsigtighed ved kortikosteroidbehandling.

Salicylater

Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af salicylater, navnlig hos patienter med hypoprotrombinæmi.

Hvis der gives salicylater sideløbende med langtidsbehandling med kortikosteroider, skal reduktion af kortikosteroider ske meget forsigtigt på grund af risikoen for salicylatforgiftning.

Patienterne bør advares om, at systemiske steroider kan give potentielt svære psykiatriske bivirkninger (se pkt. 4.8).

Forsigtighed bør udvises ved hjerteinsufficiens, nyreinsufficiens, hypertension og migræne, da kortikosteroider kan medføre væskeretention.

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

Pædiatrisk population

Hos børn skal vækst og udvikling overvåges nøje, da kortikosteroider kan medføre tidlig lukning af epifyserne.

Præmature nyfødte: Den foreliggende evidens tyder på langsigtede neuroudviklings­mæssige bivirkninger efter tidlig behandling (<96 timer) af præmature spædbørn med kronisk lungesygdom ved initialdoser på 0,25 mg/kg to gange dagligt.

Hjælpestof

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær gallactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Følgende lægemiddelinteraktioner med Dexametason "Abcur" kan gøre dosisjustering nødvendig:

*Fenobarbital, fenytoin, carbamazepin:*

Phenobarbital (som også er en metabolit af primidon), fenytoin og carbamazepin hver for sig og i kombination inducerer metabolisering af hydrocortison, prednisolon og methylprednisolon (er påvist hos børn med astma), hvorfor doseringen må øges. Denne interaktion må forventes at gælde hele gruppen af glukokortikoider. Fenytoin inducerer metabolisering af dexamethason og gør derfor testen med dexamethason upålidelig. Samtidig inducerer dexamethason metaboliseringen af fenytoin med nedsat plasmakoncentration til følge.

*Itraconazol*

Itraconazol nedsætter clearance af intravenøst dexamethason med 68 % ved hæmning af CYP 3A4.

*Rifampicin*

Rifampicin inducerer den mikrosomale oxidation af glukokortikoider (hydrocortison, prednisolon, methylprednisolon). Derfor øges steroidbehovet ved behandling med rifampicin og mindskes efterfølgende ved ophør af sådan behandling.

*Primidon*

Også primidon kan ved interaktion med Dexametason "Abcur" nedsætte virkningen af dexamethason.

*Salicylat*

Kortikosteroider øger clearance of salicylater, hvilket nedsætter plasmaclearance. Under langtidsbehandling med kortikosteroider øger sideløbende salicylatbehandling risikoen for gastrointestinal blødning.

Samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistatholdige produkter, forventes at øge risikoen for systemiske bivirkninger. Denne kombination bør undgås, medmindre fordelene opvejer den øgede risiko for systemiske bivirkninger af kortikosteroider, i hvilket tilfælde patienterne bør overvåges for systemiske bivirkninger af kortikosteroider.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Administration af kortikosteroider til drægtige dyr kan forårsage abnormiteter i fostrets udvikling, herunder ganespalte, intrauterin vækstretardation og påvirkning af hjernens vækst og udvikling. Der er ingen evidens for, at kortikosteroider resulterer i øget forekomst af kongenitte anomalier såsom gane/læbespalte hos mennesker. Se også pkt. 5.3 i produktresuméet. Efter langtidsbehandling er set nedsat placenta- og fødselsvægt hos mennesker og dyr.

Langtidsbehandling medfører desuden risiko for binyrebarksuppression hos nyfødte. Hos nyfødte kan det være nødvendigt med substitutionsterapi, der nedtrappes gradvis. Under graviditet bør kortikosteroider derfor kun gives efter nøje overvejelse.

Amning

Dexamethason udskilles i human mælk i så stor en mængde, at påvirkning af ammede nyfødte/spædbørn må forventes.

Fertilitet:

Steroider kan hos nogle patienter øge eller nedsætte motiliteten og antallet af spermatozoerne.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Dexametason "Abcur" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Der foreligger ikke moderne klinisk dokumentation som grundlag for vurdering af bivirkningernes hyppighed. Bortset fra substitutionsterapi er kortikosteroidbehandling altid ensbetydende med en overdosis i forhold til fysiologiske betingelser. Uønskede virkninger af farmakologiske doser af kortikosteroider er en naturlig konsekvens af den udtalte kortikosteroide virkning. Uønskede virkninger afhænger af dosis, dosisinterval, behandlingsvarighed og individuel følsomhed.

Uønskede virkninger er nedenfor angivet efter aftagende alvorlighed inden for hvert af følgende hyppighedsintervaller: Meget almindelige (≥1/10), almindelige (≥1/100, <1/10), ikke almindelige (≥1/1.000, <1/100), sjældne (≥1/10.000, <1/1.000), meget sjældne (<1/10.000), ukendt hyppighed(kan ikke vurderes ud fra de foreliggende oplysninger).

| Systemorganklasse |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| *Almindelig:* | Øget modtagelighed for infektioner  |
| **Immunsystemet** |  |
| *Ikke almindelig:* | Hypersensitivitetsreaktion |
| **Endokrine sygdomme** |
| *Almindelig:* | Binyresuppression, Cushing-lignende symptomer retarderet vækst hos børn, diabetes mellitus  |
| **Metabolisme og ernæring** |
| *Ikke almindelig:* | Hypokaliæmi, natriumretention  |
| *Ikke kendt:* | Væskeretention, hypokalæmisk alkalose,  |
| **Psykiske lidelser** |
| *Ikke almindelig:* | Psykiatriske tilstande, der spænder fra eufori, søvnløshed, humørsvingninger og depression til psykose |
| **Nervesystemet** |
| *Sjælden:* | Forhøjet intrakranielt tryk |
| *Ikke kendt:* | Svimmelhed, hovedpine  |
| **Øjne** |
| *Ikke almindelig:* | Forhøjet intraokulært tryk, glaukom, posterior katarakt, exophthalmus |
| *Ikke kendt* | Chorioretinopati, sløret syn  |
| **Hjerte** |
| *Ikke almindelig:* | Kardial dekompensation |
| *Ikke kendt:* | Myokardieruptur efter nyligt myokardieinfarkt |
| **Vaskulære sygdomme** |
| *Ikke almindelig:* | Trombose, hypertension |
| *Ikke kendt:* | Emboli |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| *Ikke almindelig:* | Gastrointestinale lidelser såsom kvalme, ulcus pepticum |
| *Ikke kendt:* | Hæmoragisk tarmperforation, ulcerøs esofagatis, pankreatitis, abdominal distension |
| **Hud og subkutane væv** |
| *Almindelig:* | Acne, hirsutisme |
| *Ikke almindelig:* | Hudatrofi, nedsat såhelingsevne, suppression af hudtest, hudreaktioner såsom allergisk dermatitis, urticaria, angioneurotisk ødem  |
| *Ikke kendt:* | Petekkier, erytem, ekkymoser, hyperhidrose |
| **Muskuloskeletale system og bindevæv** |
| *Almindelig:* | Muskelatrofi, osteoporose |
| *Sjælden:* | Aseptisk knoglenekrose, seneruptur  |
| *Ikke kendt:* | Proksimal myopati, frakturer af vertebrae og rørknogler, muskelspasme  |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| *Ikke kendt:* | Menstruationsforstyrrelser |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| *Ikke almindelig:* | Ødem, øget appetit |
| *Ikke kendt:* | Utilpashed  |
| **Undersøgelser** |
| *Almindelig*: | Negativ kvælstofbalance |
| *Ikke almindelig:* | Vægtøgning |
| *Ikke kendt:* | Nedsat kulhydrattolerance |

Incidensen at forudsigelige bivirkninger, herunder hypotalamisk-hypofysær binyresuppression (som forårsager hæmning af ACTH og kortisol) afhænger af behandlingsvarighed, dosering og administrationstidspunkt.

Diabetes mellitus kan forværres og latent diabetes blive manifest.

Infektionsforsvaret kan hæmmes, så modtageligheden for infektioner øges. Infektioner kan blive aktiveret, f.eks. tuberkulose.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

*Toksicitet og symptom:* Akut toksicitet medfører sædvanligvis ikke kliniske problemer, selv ved meget høje doser. En akut overdosis kan muligvis forværre præeksisterende sygdomstilstande såsom ulcus, elektrolytforstyrrelser, infektioner og ødem. De fleste reaktioner er neuropsykiatriske, men krampeanfald og anafylaksi er iagttaget. Gentagne store doser methylprednisolon har medført levernekrose og stigninger i amylase. Ved intravenøs administration af store doser methylprednisolon og dexamethason er iagttaget bradyarytmier, ventrikulære arytmier og hjertestop.

*Behandling:* Er normalt ikke nødvendig. Maveskylning og medicinsk kul kan gives efter behov, desuden symptomatisk behandling.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: H 02 AB 02. Glukokortikoider.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Dexametason "Abcur" indeholder dexamethason, der er et syntetisk kortikosteroid med overvejende glukokortikoid virkning. Stoffet har antiallergen, antiinflammatorisk og immunosuppressiv virkning.

Følgende omsætningsforhold kan anvendes ved skift til dexamethason fra andre glukokortikoider:

Milligram for milligram er dexamethason tilnærmelsesvis ækvivalent med betamethason, 4-6 gange mere potent end methylprednisolon og triamcinolon, 6-8 gange mere potent end prednison og prednisolon, 25-30 gange mere potent end hydrocortison, og 35 gange mere potent end cortison.

Virkningen på elektrolytbalancen er ubetydelig og medføre næsten ingen natrium- eller væskeretention. Den hæmmende virkning på hypofysen er stor.

Behandling af COVID-19

RECOVERY-studiet (Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY,)[[1]](#footnote-1) er et investigatorinitieret, individuelt randomiseret, kontrolleret, åbent, adaptivt platformstudie til evaluering af virkningerne af potentielle behandlinger hos patienter, der er indlagt med COVID-19.

Studiet blev udført på 176 hospitaler i Storbritannien.

Der blev randomiseret 6 425 patienter til at få enten dexamethason (2 104 patienter) eller standardbehandling alene (4 321 patienter). 89 % af patienterne havde laboratoriebekræftet SARS-CoV-2-infektion.

Ved randomisering fik 16 % af patienterne invasiv mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxygenering, 60 % fik ilt alene (med eller uden ikke-invasiv ventilation), og 24% fik ingen af delene.

Patienternes gennemsnitsalder var 66,1 +/- 15,7 år. 36 % af patienterne var kvinder. Hos 24 % af patienterne indeholdt anamnesen diabetes, hos 27 % hjertesygdomme og hos 21 % kronisk lungesygdom.

**Primært endepunkt**

Dødeligheden efter 28 dage var signifikant lavere i dexamethasongruppen end i gruppen på standardbehandling, idet der blev indberettet dødsfald for henholdsvis 482 af 2 104 patienter (22,9 %) og hos 1 110 af 4 321 patienter (25,7 %) (rate ratio0,83; 95 % konfidensinterval [CI] 0,75 til 0,93; p <0,001).

I dexamethasongruppen var dødeligheden lavere end i gruppen på standardbehandling hos patienter, der fik invasiv mekanisk ventilation (29,3 % vs. 41,4 %; rate ratio 0,64; 95% CI 0,51 til 0,81) og hos dem, der fik supplerende ilt uden invasiv mekanisk ventilation (23,3 % vs. 26,2 %; rate ratio 0,82; 95 % CI 0,72 til 0,94).

Der var ingen klar effekt af dexamethason hos patienter, der ikke fik respiratorisk støtte ved randomisering (17,8 % vs. 14,0 %; rate ratio 1,19; 95 % CI 0,91 til 1,55).

**Sekundære endepunkter**

Patienter i dexamethasongruppen havde en kortere indlæggelsesvarighed end gruppen på standardbehandling (medianværdi 12 dage vs. 13 dage) og en større sandsynlighed for at blive udskrevet i live inden for 28 dage (rate ratio 1,10; 95 % CI, 1,03 til 1,17).

Ligesom for det primære endepunkt sås den største effekt med hensyn til udskrivning inden for 28 dage hos patienter, der fik invasiv mekanisk ventilation ved randomisering (rate ratio 1,48; 95 % CI 1,16, 1,90) efterfulgt af ilt alene (rate ratio 1,15; 95 % CI 1,06-1,24), og ingen gavnlig virkning hos patienter, der ikke fik ilt (rate ratio 0,96; 95 % CI 0,85-1,08).

**Tabel 2. Primære og sekundære resultater**.

| **Resultat** | **Dexamethason(N=2 104)** | **Standardbehandling(N=4 321)** | **Rate eller risk ratio(95 % CI)**[\*](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436#t2fn1) |
| --- | --- | --- | --- |
| *antal/samlet antal patienter (%)* |
| **Primært resultat** |  |  |  |
| Dødelighed ved 28 dage | 482/2 104 (22,9) | 1 110/4321 (25,7) | 0.83 (0.75-0.93) |
| **Sekundære resultater** |  |  |  |
| Udskrevet inden for 28 dage | 1 413/2 104 (67,2) | 2 745/4 321 (63,5) | 1.10 (1.03-1,17) |
| Invasiv mekanisk ventilation eller død† | 456/1 780 (25,6) | 994/3 638 (27,3) | 0,92 (0,84-1,01) |
| Invasiv mekanisk ventilation | 102/1 780 (5,7) | 285/3 638 (7,8) | 0,77 (0,62-0,95) |
| Død | 387/1 780 (21,7) | 827/3 638 (22,7) | 0,93 (0,84-1,03) |

\* Rate ratio er justeret for alder med hensyn til resultaterne af 28-dages dødelighed og udskrivning. Rate ratio er justeret for alder med hensyn til resultatet af invasiv mekanisk ventilation eller død og underkomponenterne heraf.

† Udelukket fra denne kategori er patienter, der fik invasiv mekanisk ventilation ved randomisering.

**Sikkerhed**

Der var fire alvorlige bivirkningstilfælde relateret til forsøgsbehandlingen, to alvorlige tilfælde af hyperglykæmi, ét alvorligt tilfælde af steroidinduceret psykose, og ét alvorligt tilfælde af øvre gastrointestinal blødning. Alle bivirkningerne er svundet.

**Undergruppeanalyser**

***Effekter af tildeling af DEXAMETHASON på 28-dages dødeligheden efter alder og respirationsstøtte givet ved randomisering[[2]](#footnote-2)***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Dexamethason** | **Almindelig pleje** |   | **RR (95 % Cl)** |
| **Ingen ilt (x12= 0,70; p=0,40)** |  |
| <70 ≥70 <80 ≥80 **Subtotal**  | 10/197 (5,1 %)25/114 (21,9 %)54/190 (28,4 %)**89/501 (17,8 %)** | 18/462 (3,9 %)35/224 (15,6 %)92/348 (26,4 %)**145/1.034 (14,0 %)** | 1,31 (0,60‑2,83)1,46 (0,88‑2,45)1,06 (0,76‑1,49)**1,19 (0,91‑1,55)** |
| **Kun ilt (x12= 2,54; p=0,11)** |  |
| <70 ≥70 <80 ≥80 **Subtotal** | 53/675 (7,9 %)104/306 (34,0 %)141/298 (47,3 %)**298/1.279 (23,3 %)** | 193/1.473 (13,1 %)178/531 (33,5 %)311/600 (51,8 %)**682/2.604 (26,2 %)** | 0,58 (0,43‑0,78)0,98 (0,77‑1,25)0,85 (0,70‑1,04)**0,82 (0,72‑0,94)** |
| **Mekanisk ventilation (x12=0,28; p=0,60)** |  |
| <70 ≥70 <80 ≥80 **Subtotal** | 66/269 (24,5 %)26/49 (53,1 %)3/6 (50,0 %)**95/324 (29,3 %)** | 217/569 (38,1 %)58/104 (55,8 %)8/10 (80,0 %)**283/683 (41,4 %)** | 0,61 (0,46-0,81)0,85 (0,53-1,34)0,39 (0,10-1,47)**0,64 (0,51-0,81)** |
| **Alle deltagere** | **482/2.104 (22,9 %)** | **1.110/4321 (25,7 %)** | **0,83 (0,75-0,93)****p <0,001** |
| **Dexamethason** **bedre** | **Almindelig pleje** **bedre** |

***Effekter af tildeling af DEXAMETHASON på 28-dages dødelighed ved respiratorisk støtte givet ved randomisering og anamnese med kronisk sygdom af enhver art3***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Dexamethason** | **Almindelig pleje** |   | **RR (95 % Cl)** |
| **Ingen ilt (x12= 0,08; p=0,78)** |  |
| Tidligere sygdomIngen tidligere sygdom**Subtotal**  | 65/313 (20,8 %)24/188 (12,8 %)**89/501 (17,8 %)** | 100/598 (16,7 %)45/436 (10,3 %)**145/1.034 (14,0 %)** | 1,22 (0,89–1,66)1,12 (0,68–1,83)**1,19 (0,91‑1,55)** |
| **Kun ilt (x12= 2,05; p=0,15)** |  |
| Tidligere sygdomIngen tidligere sygdom**Subtotal** | 221/702 (31,5 %)77/577 (13,3 %) **298/1.279 (23,3 %)** | 481/1.473 (32,7 %)201/1.131 (17,8 %)**682/2.604 (26,2 %)** | 0,88 (0,75–1,03)0,70 (0,54–0,91)**0,82 (0,72‑0,94)** |
| **Mekanisk ventilation (x12= 1,52; p=0,22)** |  |
| Tidligere sygdomIngen tidligere sygdom**Subtotal** | 51/159 (32,1 %)44/165 (26,7 %)**95/324 (29,3 %)** | 150/346 (43,4 %)133/337 (39,5 %)**283/683 (41,4 %)** | 0,75 (0,54–1,02)0,56 (0,40–0,78)**0,64 (0,51-0,81)** |
| **Alle deltagere** | **482/2.104 (22,9 %)** | **1.110/4.321 (25,7 %)** | **0,83 (0,75-0,93)****p <0,001** |
| **Dexamethason****bedre** | **Almindelig pleje****bedre** |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Dexamethason optages hurtigt og i stort omfang (80 %) fra mave-tarm-kanalen. Den maksimale plasmakoncentration nås efter 1-2 timer.

*Fordeling*

Dexamethason er 77 % bundet til plasmaproteiner, hovedsagelig albumin. Fordelingsvoluminet er ca. 0,75 l/kg.

*Biotransformation*

Dexamethason metaboliseres hovedsageligt i leveren, men også i nyrerne.

*Elimination*

Plasmaeliminationshalveringstiden af dexamethason er 3,5-4,5 timer. Halveringstiden af den antiinflammatoriske virkning af 36-54 timer. Dexamethason og dets metabolitter udskilles i urinen. Efter oral administration udskilles ca. 30 % af den samlede dosis i urinen som uændret dexamethason.

*Nedsat nyre- og leverfunktion*

Hos patienter med leversygdom er clearance af dexamethason nedsat på grund af nedsat metabolisering i leveren, mens clearance er øget hos patienter med nyreinsufficiens på grund af accelereret metabolisering.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 I dyreforsøg blev der iagttaget ganespalte hos rotter, mus, hamstere, kaniner, hunde og primater, men ikke hos heste eller får. I nogle tilfælde var disse afvigelser kombineret med defekter i centralnervesystemet og hjertet. I primater sås effekter i hjernen efter eksponering. Desuden kan den intrauterine vækst blive forsinket. Alle disse virkninger optrådte ved høje doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Lactosemonohydrat

 Mikrokrystallinsk cellulose

 Croscarmellosenatrium

 Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Pakningsstørrelser: 20×1, 28×1, 30×1, 50×1, 56×1, 60×1, 98×1 eller 100×1 tabletter i PVC/PVDC/Al-enkeltdosisblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser bliver nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Abcur AB

Bergaliden 11

P.O. Box: 1452

251 14 Helsingborg

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

1 mg: 50089

4 mg: 50090

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 12. juni 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. februar 2022

1. [www.recoverytrial.net](http://www.recoverytrial.net) [↑](#footnote-ref-1)
2. ,3 (kilde: Horby P. et al., 2020; [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1%20) ; doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273) [↑](#footnote-ref-2)