

 21. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Dexamethasone "Krka", tabletter**

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

 30532

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Dexamethasone "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver tablet indeholder 4 mg dexamethason.

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 77,9 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide eller næsten hvide, runde tabletter med skrå kanter og en delekærv på den ene side (Tykkelse: 2,5-3,5 mm; Diameter: 5,7-6,3 mm). Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

**Neurologi**

Cerebralt ødem (kun med symptomer på intrakranielt tryk dokumenteret ved hjælp af computertomografi) forårsaget af hjernetumor, neurokirurgisk indgreb, cerebral absces.

**Pulmonære og respiratoriske sygdomme**

Akut forværring af astma, når anvendelse af et oralt kortikosteroid (OCS) er hensigtsmæssig, strubehoste.

**Dermatologi**

Indledende behandling af udbredte, alvorlige og akutte hudsygdomme, der responderer på glukokortikoider, f.eks. erythroderma, pemphigus vulgaris.

**Autoimmune sygdomme/reumatologi**

Indledende behandling af autoimmune sygdomme som systemisk lupus erythematodes.

Aktive faser af systemiske vasculitides som panarteritis nodosa.

Alvorligt progressivt forløb af aktiv rheumatoid artritis, f.eks. hurtigt forløbende destruktive former og/eller ekstra-artikulære manifestationer.

Alvorligt systemisk forløb af juvenil idiopatisk artrit (Still’s sygdom).

**Hæmatologiske lidelser**

Idiopatisk trombocytopenisk purpura hos voksne.

**Infektionssygdomme**

Tuberkuløs meningitis, kun i forbindelse med anti-infektiøs behandling.

Dexamethasone "Krka" er indiceret til behandling af coronavirussygdom 2019 (COVID‑19) hos voksne og unge patienter (12 år og ældre med en legemsvægt på mindst 40 kg), der har behov for supplerende iltbehandling.

**Onkologi**

Palliativ behandling af neoplastiske sygdomme.

Profylakse og behandling af emesis induceret af cytostatika og emetogen kemoterapi, indenfor antiemetisk behandling.

Behandling af symptomatisk myelomatose, akut lymfoblatisk leukæmi, Hodgkin’s sygdom og non-Hodgkin’s lymfom i kombination med andre lægemidler.

**Andet**

Forebyggelse og behandling af postoperativ opkastning, indenfor antiemetisk behandling.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dexamethason gives almindeligvis i doser på 0,5 til 10 mg daglig, afhængigt af den sygdom, der behandles. Ved mere alvorlige sygdomstilstande, kan daglige doser over 10 mg være nødvendigt. Dosen bør titreres til den individuelle patients respons og sygdommens sværhedsgrad. For at minimere bivirkninger, bør den lavest mulig dosis gives.

**Med mindre andet er ordineret, gælder de følgende dosisanbefalinger:**

**De nedenfor nævnte dosisanbefalinger er kun vejledende. De indledende og daglige doser bør altid bestemmes ud fra patientens individuelle respons og sygdommens sværhedsgrad.**

* **Cerebralt ødem:** Indledende dosis og behandlingsvarighed afhængigt af årsag og sværhedsgrad, 6‑16 mg (op til 24 mg) pr. dag oralt, inddelt i 3‑4 individuelle doser.
* **Akut astma:** Voksne: 16 mg/dag i to dage. Børn: 0,6 mg/kg legemsvægt i en til to dage.
* **Strubehoste:** Børn: 0,15 mg/kg‑0,6 mg/kg i en enkelt dosis.
* **Akutte hudsygdomme:** Daglige doser på 8-40 mg, afhængigt af sygdommens beskaffenhed, i nogle tilfælde op til 100 mg, som efterfølgende bør titreres ned i henhold til det kliniske behov.
* **Aktiv fase af systemiske reumatoide lidelser:** Systemisk lupus erythematosus, 6-16 mg/dag.
* Under de aktive faser af systemiske vasculitides som panarteritis nodosa, bør varigheden af behandlingen begrænses til to uger i tilfælde af samtidig positiv hepatitis B serologi.
* **Aktiv reumatoid artritis med alvorligt, progressivt forløb:** Hurtigt destruktivt forløb, 12-16 mg/dag. Med ekstra-artikulære manifestationer, 6-12 mg/dag.
* **Idiopatisk trombocytopenisk purpura:** 40 mg i 4 dage i cykler.
* **Tuberkuløs meningitis:** Patienter med grad II eller III sygdom fik intravenøs behandling i fire uger (0,4 mg/kg/dag i uge 1, 0,3 mg/kg/dag i uge 2, 0,2 mg/kg/dag i uge 3 og 0,1 mg/kg/dag i uge 4). Derefter oral behandling i fire uger, startende med 4 mg/dag og aftagende med 1 mg hver uge. Patienter med grad I sygdom fik intravenøs behandling i to uger (0,3 mg/kg/dag i uge 1 og 0,2 mg/kg/dag i uge 2), og derefter oral behandling i fire uger (0,1 mg/kg/dag i uge 3, derefter en totaldosis på 3 mg/dag, aftagende med 1 mg hver uge).
* **Palliativ behandling af neoplastiske sygdomme:** Indledende dosis og behandlingsvarighed afhængig af årsag og sværhedsgrad, 3-20 mg/dag. Meget høje doser op til 96 mg kan også bruges til palliativ behandling. For optimal dosering og reduktion i antal tabletter, kan en kombination af forskellige dosisstyrker eventuelt benyttes.
* **Profylakse og behandling af emesis induceret af cytostatika og emetogen kemoterapi, indenfor antiemetisk behandling.** 8-20 mg dexamethason forud for kemoterapi, derefter 4-16 mg/dag på dag 2 og 3.
* **Forebyggelse og behandling af postoperativ opkastning, indenfor antiemetisk behandling:** enkelt dosis på 8 mg før operationen.
* **Behandling af symptomatisk myelomatose, akut lymfoblatisk leukæmi, Hodgkin’s sygdom og non-Hodgkin’s lymfom i kombination med andre lægemidler:** Den sædvanlige dosering er 40 mg eller 20 mg én gang daglig.

Dosis- og administrationsfrekvens varierer alt efter den terapeutiske protokol og evt. associerede behandlinger. Administration af dexamethason bør følge instruktionerne for administration af dexamethason, når disse er beskrevet i produktresumeet for de associerede behandlinger. Hvis dette ikke er tilfældet, bør lokale eller internationale behandlingsprotokoller og retningslinjer følges. Ordinerende læger bør nøje evaluere hvilken dosis dexamethason der skal bruges, og tage højde for patientens tilstand og sygdomsstatus.

* **Behandling af COVID‑19:** Voksne patienter 6 mg oralt, én gang dagligt i op til 10 dage.

*Pædiatrisk population:* Pædiatriske patienter (unge på 12 år og ældre med en legemsvægt på mindst 40 kg) anbefales at tage 6 mg pr. dosis oralt, én gang dagligt i op til 10 dage.

Behandlingsvarigheden skal styres af klinisk respons og individuelle patientbehov.

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

Nedsat nyrefunktion

Patienter i aktiv hæmodialyse kan udvise øget clearance af lægemidlet via dialysatet, og kan derfor have behov for en justering af steroiddosen.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med alvorlig leversygdom, kan en justering af dosis være nødvendig. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion kan den biologiske effekt af dexamethason være øget pga. langsommere metabolisme (forlænget halveringstid i plasma) og pga. hypoalbuminæmi (øgede plasmaniveauer af ubundet lægemiddel), hvilket også kan føre til flere bivirkninger.

Ældre

Behandling af ældre patienter, særligt hvis det er over længere tid, bør planlægges med tanke på de mere alvorlige konsekvenser af almindelige bivirkninger af kortikosterioder hos ældre (osteoporose, diabetes mellitus, hypertension, nedsat immunitet, psykologiske ændringer). Hos disse patienter, kan plasmakoncentration af dexamethason være højere og dets udskillelse langsommere end hos yngre patienter, og som konsekvens heraf bør dosis reduceres.

*Pædiatrisk population*

Udskillelsen af dexamethason hos børn er ca. den samme som hos voksne, hvis dosis justeres efter deres kropsareal. Dosering bør planlægges med tanke på mulige effekter på vækst og udvikling og tegn på adrenal suppression.

*Langtidsbehandling*

Til langtidsbehandling af flere forskellige lidelser, bør der efter den indledende behandling skiftes glukokortikoidbehandling fra dexamethason til prednison/prednisolon for at reducere suppressionen af binyrebarkens funktion.

*Seponering af behandlingen*

Akut adrenokortikalt svigt kan forekomme efter pludselig seponering af langtidsbehandling med høje doser glukokortikoider. Derfor bør glukokortikoiddoser reduceres gradvist og behandlingen seponeres gradvist (se pkt. 4.4).

Administration

Dexamethason bør indtages sammen med eller lige efter mad for at minimere irritation af mave-tarm-kanalen. Alkohol- eller koffeinholdige drikkevarer bør undgås.

Dexamethasone "Krka" er i form af tabletter på 4 mg. Tabletterne kan deles i lige store halvdele og kan på den måde stille en styrke på 2 mg til rådighed samt gøre det lettere for patienten at sluge tabletten.

Når behandling hver anden dag ikke er muligt, kan hele den daglige dosis af glukokortikoid sædvanligvis administreres som en enkelt morgendosis. Dog vil det for nogen patienter være nødvendigt med opdelte daglige doser af glukokortikoid.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Systemisk infektion, med mindre specifik anti-infektiøs behandling gives.

Mavesår eller duodenalsår.

Vaccination med levende vacciner samtidig med behandling med store terapeutiske doser af dexamethason (og andre kortikosteroider) er kontraindiceret pga. muligheden for virusinfektion (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandling med dexamethason bør kun implementeres i tilfælde af de stærkeste indikationer, og om nødvendigt med samtidig målrettet anti-infektiøs behandling for følgende sygdomme:

* Akutte virusinfektioner (Herpes zoster, Herpes simplex, Varicella, herpetisk keratitis)
* HBsAG-positiv kronisk aktiv hepatitis
* Ca. 8 uger før og indtil 2 uger efter vaccination med levende vacciner (se pkt. 4.3 og 4.5)
* Systemisk mykoser og parasitosis (f.eks. nematoder)
* Poliomyelitis
* Lymphadenitis efter BCG vaccination
* Akutte og kroniske bakterielle infektioner
* Brug kun, hvor der har været tuberkulose i sygdomshistorien (risiko for genaktivering), hvis der også gives tuberkulostatika.
* Kendt eller mistænkt Strongyloidiasis (infektion med trådorm/børneorm) Behandling med glukokortikoider kan føre til hyperinfektion med Strongyloides og spredning med omfattende larvemigration.

Derudover bør behandling med dexamethason kun implementeres i tilfælde af de stærkeste indikationer, og om nødvendigt skal yderligere behandling implementeres for:

* Gastrointestinale sår
* Alvorlig osteoporose (da kortikosteroider har en negativ effekt på calciumbalancen)
* Svært regulerbart forhøjet blodtryk
* Svær regulerbar diabetes mellitus
* Psykiatriske lidelser (herunder i sygdomshistorien)
* Snævervinklet glaukom og åbenvinklet glaukom
* Hornhindesår og hornhindeskader
* Alvorligt hjertesvigt

*Adrenokortikal insufficiens*

Adrenokortikal insufficiens forårsaget af glukokortikoidbehandling kan, afhængigt af dosis og varighed af behandlingen, forblive til stede i mange måneder, og i nogle tilfælde over et år, efter behandlingens ophør. Under behandling med dexamethason for specifikke fysiske stresstilstande (traume, kirurgi, fødsel) kan en midlertidig øgning af dosen være nødvendig. Pga. den mulige risiko i stressfyldte situationer, bør en kortikosteroid-ID laves for patienter, der er i langvarig behandling. Selv i tilfælde af længerevarende adrenokortikal insufficiens efter seponering af behandling, kan administrationen af glukokortikoider være nødvendigt i tilfælde af fysiske stresstilstande. En adrenokortikal insufficiens induceret af akut terapi kan mindskes vha. langsom dosisreduktion indtil et planlagt seponeringstidspunkt.

*Seponering af behandlingen*

Glukokortikoiddoser bør reduceres gradvist.

Følgende risici bør overvejes ved afbrydelse eller ophør af langvarig behandling med glukokortikoider:

* Forværring eller tilbagevenden af den underliggende sygdom, akut adrenokortikal insufficiens, kortikosteroid-seponeringssyndrom (et "seponeringssyndrom" kan inkludere symptomer som feber, muskel- og ledsmerter, inflammation af næseslimhinden (rhinitis), vægttab, kløende hud og øjeninflammation (konjuktivitis)).

*Anafylaktisk reaktion*

Alvorlige anafylaktiske reaktioner kan forekomme.

*Senebetændelse*

Risikoen for senebetændelse og ruptur af sener er øget hos patienter, der behandles samtidigt med glukokortikoider og fluoroquinoloner.

*Myasthenia gravis*

Allerede eksisterende myasthenia gravis kan indledningsvis forværres i begyndelsen af dexamethasonbehandling.

*Synsforstyrrelse*

Synsforstyrrelse kan rapporteres ved systemisk og topikal brug af kortikosteroider. Hvis en patient præsenterer med symptomer såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, skal det overvejes at henvise patienten til en øjenlæge for evaluering af mulige årsager, der kan inkludere grå stær, grøn stær eller sjældne sygdomme som central serøs chorioretinopati (CSCR), der er blevet rapporteret efter systemisk og topikal brug af kortikosteroider.

Længerevarende brug af kortikosteroider kan føre til bagvedliggende subcapsulær grå stær, grøn stær med mulig skade på synsnerven og kan øge risikoen for sekundære okulære infektioner med svampe eller vira.

Kortikosterioder bør bruges med forsigtighed i patienter med okulær herpes simplex pga. mulig perforation af hornhinden.

*Perforation af tarmen*

Pga. risikoen for perforation af tarmen, må dexamethason kun bruges i akutte indikationer og under relevant overvågning for:

* Alvorlig ulcerativ colitis med risiko for perforation
* Diverticulitis
* Entero-anastomose (umiddelbart postoperativt)

Tegn på peritoneal irritation efter gastrointestinal perforation kan udeblive hos patienter, der modtager høje doser glukokortikoider.

*Diabetes*

Et øget behov for insulin eller orale antidiabetiske midler skal tages i betragtning når dexamethason gives til diabetikere.

*Kardiovaskulære forstyrrelser*

Regelmæssig monitorering af blodtrykket er nødvendig under behandling med dexamethason, særligt når der administreres højere doser og hos patienter, der har svært ved at regulere et højt blodtryk. Pga. risikoen for forværring af tilstanden, bør patienter med alvorlig hjerteinsufficiens monitoreres nøje.

Bradykardi kan forekomme hos patienter, der behandles med høje doser dexamethason.

Forsigtighed bør udvises når kortikosteroider bruges i patienter, som for nyligt har haft et myokardieinfarkt, da myokardieruptur er blevet rapporteret.

*Infektioner*

Behandling med dexamethason kan maskere symptomerne på en eksisterende eller begyndende infektion og dermed vanskeliggøre en diagnose. Længerevarende brug af selv små mængder dexamethason fører til en øget risiko for infektioner, selv med mikroorganismer som ellers sjældent forårsager infektioner (såkaldte opportunistiske infektioner).

Bestemte virussygdomme (skoldkopper, mæslinger) hos patienter, der er i behandling med glukokortikoider, kan være alvorlige.

Børn og immunkompromitterede personer, der ikke tidligere har været udsat for infektion med skoldkopper eller mæslinger, er særligt udsatte. Hvis disse personer kommer i kontakt med personer smittet med mæslinger eller skoldkopper mens de er i behandling med dexamethason, skal en forbyggende behandling igangsættes om nødvendigt.

Ved COVID‑19-infektion bør behandling med systemiske kortikosteroider ikke stoppes hos patienter, der i forvejen er i behandling med systemiske (orale) kortikosteroider af andre årsager (f.eks. patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom), men ikke har behov for supplerende iltbehandling.

*Vaccinationer*

Vaccinationer med inaktiveret vaccine er altid muligt. Det skal dog bemærkes, at immunresponset og dermed vaccinationens succes kan påvirkes af højere doser kortikoider.

Jævnlige kontrolbesøg hos læger (herunder synsundersøgelse i intervaller af tre måneder) er tilrådeligt under langvarig behandling med dexamethason.

*Stofskifteforstyrrelser*

Ved høje doser bør det overvåges, at calciumindtaget er tilstrækkeligt og at natrium­indtaget indskrænkes. Niveauer af kalium i serum bør også overvåges. En negativ indflydelse på calciummetabolismen er forventelig, så afhængigt af dosis og behandlingens varighed anbefales osteoporoseprofylakse. Dette gælder særligt for individer med samtidigt forekommende risikofaktorer, som familiær disposition, fremskreden alder, menopause, utilstrækkeligt indtag af protein og calcium, storrygning, overdrevet alkoholindtag så vel om utilstrækkelig motion. Forebyggelse består af tilstrækkeligt indtag af calcium og D-vitamin, samt fysisk aktivitet. Yderligere medicinsk behandling bør overvejes i tilfælde af allerede eksisterende osteoporose.

Kortikosteroider bør bruges med forsigtighed i patienter med migræne, da kortikosterioder kan forårsage væskeretention.

*Psykologiske forandringer*

Psykologiske forandringer manifesterer sig på forskellige måder, hvor den mest almindelige er eufori. Depression, psykotiske reaktioner og selvmordstendenser kan også opstå.

Disse tilstande kan være alvorlige. De starter som regel inden for få dage eller uger efter behandlingens start. Sandsynligheden for forekomst er større ved højere doser. De fleste af disse problemer forsvinder hvis dosis sænkes eller behandlingen stoppes. Imidlertid kan de være behandlingskrævende, hvis de opstår. I nogle få tilfælde er problemer med det mentale helbred opstået når doser sænkes eller seponeres.

*Cerebralt ødem eller øget intrakranielt tryk.*

Kortikosteroider bør ikke bruges i forbindelse med hovedtraume, da de sandsynligvis ikke vil gavne og kan endda muligvis gøre skade.

*Fæokromocytomkrise*

Fæokromocytomkrise, som kan være dødelig, er blevet rapporteret efter systemisk administration af kortikosteroider. Kortikosterioder bør kun gives til patienter, hvor der er mistanke om eller identificeret fæokromocytom, efter en passende vurdering af risikoen holdt op mod den potentielle gavnlige virkning.

Pædiatrisk population

Kortikosteroider forårsager en dosisafhængig hæmning af vækst i spædbarnsalderen, barndommen og ungdommen, da kortikosteroider kan lede til en tidlig lukning af epifyserne, som kan være irreversibel. Derfor bør indikationen for langtidsbehandling af børn med dexamethason være meget stærk og deres vækstrate bør undersøges med jævne mellemrum.

*For tidligt fødte:* Den tilgængelige evidens peger på langvarige neuroudviklingsmæssige bivirkninger efter tidlig behandling (<96 timer) af for tidligt fødte børn med kroniske lungesygdomme ved startdoser på 0,25 mg/kg to gange daglig.

Ældre

Bivirkningerne af systemiske kortikosteroider kan få alvorlige konsekvenser, især hos ældre patienter. Det gælder hovedsageligt osteoporose, hypertension, hypokalæmi, diabetes, modtagelighed over for infektioner samt atrofi af huden. Nøje klinisk overvågning er påkrævet for at undgå livstruende situationer.

Indflydelse på diagnostiske tests

Glukokortikoider kan undertrykke hudreaktioner ved allergitests. De kan også påvirke nitroblå tetrazolium-testen for bakterielle infektioner og forårsage falsk-negative resultater.

Dexamethasone "Krka" indeholder lactose. Bør ikke anvendes af patienter med hereditær galactoseintolerance, total lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption.

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

Før Dexamethasone "Krka" bruges i kombination med andre lægemidler, bør man referere til Produktresuméet for det pågældende lægemiddel.

Farmakodynamiske interaktioner

Patienter, der tager NSAID’er bør monitoreres, da NSAID’er kan øge forkomsten og/eller sværhedsgraden af mavesår. Acetylsalicylsyre bør bruges med forsigtighed i kombination med kortikosterioder ved hypoprothrombinæmi.

Kortikosteroider øger den renale clearance af salicylater. Derfor kan salicylatdosen reduceres når steroiderne seponeres. Seponering af steroider kan føre til forgiftning med salicylat grundet den øgede koncentration af salicylat i serum.

Kortikosteroider reducerer effekten af antidiabetiske midler som insulin, sulfonylurea og metformin. Hyperglykæmi og diabetisk ketoacidose kan af og til forekomme.

Derfor bør diabetikere få foretaget hyppigere blod- og urinprøver i starten af behandlingen.

Den hypokalæmiske effekt af acetazolamid, loop-diuretika, thiazid diuretika, kaliuretika, amphotericin B injektioner (glukomineral)-kortikosteroider, tetracosactid og laksativer vil øges. Hypokalæmi fremmer hjertearytmier, særligt torsade de pointes, og øger toksiciteten af hjerteglykosider. Før der startes behandling med kortikosteroid, bør hypokalæmi korrigeres og patienter bør overvåges klinisk for elektrolytter og med elektrokardiografi. Derudover, er der rapporteret tilfælde hvor samtidig brug af amphotericin B og hydrokortison førte til et forstørret hjerte og hjertesvigt.

Mavesårsmedicin: Carbenoxolon øger risikoen for hypokalæmi.

Chloroquine hydroxychloroquie og mefloquin: Øget risiko for myopatier og kardiomyopatier.

Den blodtrykssænkende effekt af antihypertensiva kan påvirkes af kortikosteroider. Doseringen af antihypertensiva må muligvis justeres mens der behandles med dexamethason.

Thalidomid: Stor forsigtighed bør udvises ved samtidig administration af thalidomid, da der har været rapporteret tilfælde af toksisk epidermal nekrolyse.

Effekten af vacciner kan være nedsat under behandling med dexamethason.

Vaccination med levende vacciner samtidig med behandling med høje terapeutiske doser af dexamethason (og andre kortikosteroider) er kontraindikeret pga. muligheden for virusinfektion. I dette tilfælde bør vaccinationen udskydes til mindst 3 måneder efter endt behandling med kortikosteroider. Andre typer af immuniseringer samtidig med behandling med høje terapeutiske doser kortikosteroider er farlige pga. risikoen for neurologiske komplikationer samt nedsat eller fravær af stigning i antistoftitre (sammenlignet med forventede værdier), og derved en mindsket beskyttelse. Dog kan patienter, der har fået mindre doser kortikosteroider lokalt (parenteralt) eller i kortere tid (mindre end 2 uger), være immuniserede.

Cholinesterase-hæmmere: Samtidig brug af cholinesterase-hæmmere og kortikosteroider kan føre til alvorlig muskelsvaghed hos patienter med myasthenia gravis. Hvis det er muligt, bør cholinesterase-hæmmere seponeres mindst 24 timer før behandling med kortikosteroider påbegyndes.

Risikoen for senebetændelse og ruptur af sener er øget hos patienter, der behandles samtidigt med glukokortikoider og fluoroquinoloner.

Samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistat-indeholdende midler, forventes at øge risikoen for systemiske bivirkninger. Denne kombination bør undgås, med mindre den gavnlige effekt opvejer den øgede risiko for systemiske bivirkninger af kortikosteroider, og i disse tilfælde bør patienter monitoreres for systemiske kortikosteroidbivirkninger.

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers virkning på dexamethason:

Dexamethason metaboliserers via cytochrom P450 3A4 (CYP3A4).

Administrationen af dexamethason sammen med CYP3A4-induktorer, som efedrin, barbiturater, rifabutin, rifampicin, phenytoin og carbamazepin kan føre til reducerede plasmakoncentrationer af dexamethason og give behov for en dosisøgning.

Aminoglutethimid kan accelerere reduktionen af dexamethason og reducere effekten. Om nødvendigt bør der foretages dosisjustering af dexamethason.

Galdesyreresiner, såsom cholestyramin, kan reducere optagelsen af dexamethason.

Topikalt påførte mave-tarmlægemidler, syreneutraliserende midler, aktivt kul: Nedsat resorption af glukokortikoider er beskrevet under samtidig administration af prednisolon og dexamethason. Derfor bør administrationen af glukokortikoider og topikalt påførte mave-tarmlægemidler, syreneutraliserende midler samt aktivt kul ske med et mellemrum på mindst 2 timer.

Administrationen af dexamethason sammen med CYP3A4-inhibitorer, såsom azolsvampemidler (f.eks. ketoconazol og itraconazol), hiv-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir) og makrolidantibiotika (f.eks. erythromycin), kan føre til øgede plasmakoncentrationer og nedsat clearance af dexamethason. Hvis det er nødvendigt, bør dexamethasondosen reduceres.

Ketoconazol kan øge plasmakoncentrationen af dexamethason gennem hæmning af CYP3A4, men også undertrykke den adrenale kortikosteroidsyntese og bevirke adrenal insufficiens efter seponering af kortikosteroidbehandling.

Østrogener, herunder orale kontraceptiva, kan hæmme metabolismen af visse kortikosteroider og derved øge effekten.

Dexamethasons virkning på andre lægemidler

Dexamethason er en moderat CYP3A4-induktor. Administrationen af dexamthason sammen med substanser, der metaboliseres af CYP3A4 kan føre til øget clearance og reducerede plasmakoncentrationer af disse.

Tuberkulostatika: Reducered plasmakoncentrationer af isoniazid blev observeret ved samtidig brug af prednisolon. Patienter, der tager isoniazid, bør monitoreres nøje.

Cyklosporin: Samtidig administration af cyklosporin og kortikosteroider kan føre til en øget effekt af begge stoffer. Der er øget risiko for cerebrale anfald.

Praziquantel: Reducerede plasmakoncentrationer af praziquantel giver risiko for terapisvigt pga. den øgede hepatiske metabolisme af dexamethason.

Orale antikoagulantia (coumarin): Samtidig behandling med kortikosteroider kan enten styrke eller svække virkningen af orale antikoagulantia. I tilfælde af høje doser eller behandling af mere end 10 dages varighed er der risiko for blødning, der er specifik for kortikosteroidterapi (gastrointestinale mucosa, vaskulær skrøbelighed). Patienter, der bruger kortikosteroider i kombination med orale antikoagulantia bør følges tæt (kontrol på dag 8 og derefter med 2 ugers mellemrum under og efter behandling).

Atropin og andre antikolinerge midler: Stigninger af det intraokulære tryk kan ses ved samtidig behandling med dexamethason.

Ikke-depolariserende muskelafslappende midler: Den muskelafslappende virkning kan vare længere.

Somatotropin: effekten af væksthormonet kan blive reduceret.

Protirelin Reduceret stigning i TSH kan bemærkes ved administration af protirelin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dexamethason krydser placenta. Administration af kortikosterioder til drægtige dyr kan føre til abnormaliteter i fosterudvikling, herunder ganespalte, hæmning af intrauterin vækst og effekter på hjernens vækst og udvikling. Der er ikke evidens for, at kortikosteroider resulterer i øget forekomst af medfødte abnormaliteter, såsom gane-/læbespalte, hos mennesker (se pkt. 5.3). Langvarig eller gentagen behandling med kortikosteroider under graviditet øger risikoen for intrauterin væksthæmning. Hos nyfødte eksponerede for kortikosteroider i den prænatale periode er der en øget risiko for adrenal insufficiens, som under normale omstændigheder gennemgår spontan postnatal regression, og sjældent er af klinisk betydning. Dexamethason bør kun ordineres under graviditet, og særligt i første trimester, hvis den gunstige virkning opvejer de tilstedeværende risici for mor og barn.

Amning

Glukokortikoider udskilles i modermælken. Der foreligger utilstrækkelig information om udskillelsen af dexamethason i modermælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Spædbørn med mødre, der tager høje doser systemiske kortikosteroider i længere perioder, kan have en vis grad af adrenal insufficiens.

Beslutningen om enten at afslutte/fortsætte amning eller at fortsætte/seponere behandling med dexamethason bør tages ved at opgøre fordelen ved amning af barnet over for fordelen af dexamthasonbehandlingen for kvinden.

Fertilitet

Dexamethason sænker biosyntesen af testosteron og den endogene sekretion af ACTH, hvilket har en effekt på spermatogenesen og ovariecyklus.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Dexamethason kan forårsage konfusion, hallucinationer, svimmelhed, somnolens, træthed, synkope og slørret syn (se pkt. 4.8). Hvis påvirkede, skal patienter instrueres i ikke at køre bil, betjene maskiner eller tage del i farlige aktiviteter mens de er i behandling med dexamethason.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Incidensen af de forventede bivirkninger korrelerer med den relative styrke af stoffet, dosis, tid på dagen af administrationen og behandlingens varighed. Ved kortvarig behandling, der efterlever anbefalingerne for dosis og tæt monitorering af patienterne, er risikoen for bivirkninger lav.

De almindelige bivirkninger ved kortvarig dexamethasonbehandling (dage/uger) inkluderer vægtøgning, psykologiske lidelser, glucoseintolerans og forbigående adrenokortikal insufficiens. Længerevarende behandling med dexamethason (måneder/år) fører sædvanligvis til central fedme, skrøbelig hud, muskelatrofi, osteoporose, væksthæmning og langvarig adrenal insuffuciens (se også pkt. 4.4).

Oversigt over bivirkninger i tabelform

|  |  |
| --- | --- |
|  | Ikke kendt |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Øget modtagelighed overfor, eller forværring af, (latente) infektioner\* (herunder blodforgiftning, tuberkulose, øjeinfektioner, skoldkopper, mæslinger, svampe- og virusinfektioner) med maskering af kliniske symptomer, opportunistiske infektioner |
| Blod og lymfesystemet | Leukocytose, lymfopæni, eosinopæni, polycytæmi, abnormal koagulation |
| Immunsystemet | Hypersensitivitetsreaktioner inkl. anafylaksi, immunosuppression (se også under "Infektioner og parasitære sygdomme") |
| Det endokrine system | Suppression af hypothalamus-hypofyse-adrenal-aksen og induktion af Cushing’s syndrom (typiske symptomer: måneansigt, plethora, trunkal fedme), sekundær adrenal- og hypofyseinsufficiens\* (særligt under stress som traume eller kirurgi), vækstundertrykkelse hos spædbørn, børn og unge, uregelmæssig menstruation og udeblevet menstruation, hirsurtisme |
| Metabolisme og ernæring | Vægtøgning, negativ protein- og calciumbalance\*, øget appetit, natrium- og væskeretention\*, tab af kalium\* (advarsel: hjertearytmi), hypokalæmisk alkalose, manifestationer af latent diabetes mellitus, nedsat kulhydrattolerance med øget dosisbehov af antidiabetisk terapi\*, hypercholesterolæmi, hypertryglyceridæmi |
| Psykiatriske forstyrrelser\* | Psykologisk afhængighed, depression, insomni, forværret skizofeni, sindslidelse, fra eufori til manifesteret psykose |
| Nervesystemet | Øget intrakranielt tryk med papilloødem hos børn (pseudotumor cerebri) sædvanligvis efter seponering af behandling, manifestation af latent epilepsi, øget forekomst af anfald i åbenbar epilepsi, vertigo, hovedpine |
| Øjne | Øget intraokulært tryk, glaukom\*, papilloødem, katarakt\*, primært med posterior subkapsulær uklarhed, corneal og skleral atrofi, øget forekomst af øjerelaterede virus-, svampe- og bakterieinfektioner, forværring af symptomer associerede med hornhindesår\*, sløret syn (se også pkt. 4.4.) |
| Hjerte | Ruptur af hjertemuskulaturen efter nylig myokardieinfarkt, kongestivt hjertesvigt i prædisponerede patienter, hjertedekompensation\* |
| Vaskulære forstyrrelser | Hypertension, vaskulitis, øget aterosklerose og risiko for trombose/tromboembolisme (en øgning af blodets koagulabilitet kan føre til tromboemboliske komplikationer) |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Hikke |
| Mave-tarm-kanalen | Dyspepsi, udspilet abdomen\*, mavesår med perforation og blødning, akut pankreatitis, ulcerativ øsofagitis, øsofageal candidiasis, flatulens, kvalme, opkastning |
| Hud og subkutane væv | Hypertrikose, atrofi af huden, telangiektasi, striae, erythema, steroidakne, petekkier, ekkymose, allergisk dermatitis, nældefeber, angioneurotisk ødem, tyndt hår, pigmentforstyrrelser, øget kapillær skrøblighed, perioral dermatitis, hyperhidrose, tendens til blå mærker |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Præmatur lukning af epifyser, osteoporose, frakturer af rygsøjlen og de lange knogler, aspetisk nekrose af de femorale og humerale knogler, senerifter\*, proximal myopati, muskel svaghed, tab af muskelmasse |
| Det reproduktive system og mammae | Impotens |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Reduceret respons på vaccination og hudtests Forsinket sårheling, ubehag, ildebefindende, steroidseponeringssyndrom: en for hurtig reduktion i kortikosteroiddosen efter længerevarende behandling kan føre til akut adrenal insufficiens, hypertension og død. Et seponeringssyndrom kan præsentere med feber, myalgi, artralgi, rhinitis, konjunktivitis, smertefulde og kløende hudknuder og vægttab. |

\*Se også pkt. 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Adrenokortikal insufficiens*

Adrenokortikal insufficiens forårsaget af glukokortikoidbehandling kan, afhængigt af dosis og varighed af behandlingen, forblive til stede i mange måneder, og i nogle tilfælde over et år, efter behandlingens ophør (se også pkt. 4.4).

*Psykologiske forandringer*

Psykologiske forandringer manifesterer sig på forskellige måder, hvor den mest almindelige er eufori. Depression, psykotiske reaktioner og selvmordstendenser kan også opstå. Disse tilstande kan være alvorlige. De starter som regel inden for få dage eller uger efter behandlingens start. Sandsynligheden for forekomst er større ved højere doser. De fleste af disse problemer forsvinder hvis dosis sænkes eller behandlingen stoppes (se også pkt. 4.4).

*Infektioner*

Behandling med dexamethason kan maskere symptomerne på en eksisterende eller begyndende infektion og dermed vanskeliggøre en diagnose samt føre til en øget infektionsrisiko (se også pkt. 4.4).

*Perforation af tarmen*

Kortikosteroider kan være associeret med en øget risiko af perforation af colon i svær ulcerativ colitis med risiko for perforation, divertikulitis og entero-anastomose (umiddelbart postoperativt).

Tegn på peritoneal irritation efter gastrointestinal perforation kan udeblive hos patienter, der modtager høje doser glukokortikoider (se også pkt. 4.4).

*Kardiovaskulære forstyrrelser*

Bradykardi, forværring af alvorlig hjerteinsufficiens og svært regulerbart forhøjet blodtryk kan forekomme. Forsigtighed bør udvises når kortikosteroider bruges i patienter, som for nyligt har haft et myokardieinfarkt, da myokardieruptur er blevet rapporteret (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Kortikosteroider forårsager en dosisafhængig hæmning af vækst i spædbarnsalderen, barndommen og ungdommen, da kortikosteroider kan lede til en tidlig lukning af epifyserne, som kan være irreversibel (se også pkt. 4.4).

Ældre

Bivirkningerne af systemiske kortikosteroider kan få alvorlige konsekvenser, især hos ældre patienter. Det gælder hovedsageligt osteoporose, hypertension, hypokalæmi, diabetes, modtagelighed over for infektioner samt atrofi af huden (se også pkt. 4.4).

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

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der rapporteres sjældent akut toksicitet og/eller dødsfald efter overdosering med glukokortikoider.

Overdosis eller længerevarende brug kan forværre bivirkningerne af glukokortikoider.

Behandling

Der findes ingen antidot. Behandlingen bør være symptomatisk og støttende og med en reduktion og langsom seponering af dexamethason, hvor det er muligt. Behandling er sandsynligvis ikke indikeret for reaktioner, der er forårsaget af kronisk forgiftning, med mindre patienten har en lidelse, der gør ham/hende usædvanligt følsom over for bivirkninger af kortikosteroider. I sådan et tilfælde bør maveindholdet fjernes og symptomatisk behandling igangsættes som omstændighederne kræver det. Anafylatiske og hypersensitivitetsreaktioner kan behandles med adrenalin, overtryksventilation og aminophyllin. Patienten bør holdes varm og i ro. Dexamethasons biologiske halveringstid i plasma er omkring 190 minutter.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Korticosteroider til systemisk brug, usammensatte, [glucocorticoider](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=H02AB). ATC kode: H 02 AB 02.

Virkningsmekanisme

Dexamethason er et højpotent og langtidsvirkende glukokortikoid med ubetydelige natriumretentionsegenskaber og er derfor særligt egnet til brug i patienter med hjertesvigt og hypertension.

Dexamethason har antiinflammatoriske, antiallergiske, febernedsættende og immunsupprimerende egenskaber.

Ækvivalente doser af bestemte kortikosteroider i mg:

|  |  |
| --- | --- |
| Dexamethason | 0,75 |
| Cortisol | 20 |
| Hydrocortison | 25 |
| Prednison | 5 |
| Prednisolon | 5 |
| Methylprednisolon | 4 |
| Triamcinolon | 4 |
| Bethamethason | 0,75 |

Dexamethason har en biologisk halveringstid på 36-54 timer og er derfor egnet i tilstande hvor kontinuerlig virkning af glukokortikoider er påkrævet.

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

Studiet blev udført på 176 hospitalsafdelinger i Storbritannien.

6.425 patienter blev randomiserede til enten at få dexamethason (2.104 patienter) eller almindelig pleje 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 kun ilt (med eller uden non‑invasiv ventilation) og 24 % fik ingen af delene.

Patienternes gennemsnitsalder var 66,1+/-15,7 år. 36 % af patienterne var kvinder. 24 % af patienterne havde diabetes, 27 % havde hjertesygdom og 21 % havde kronisk lungesygdom.

**Primært endepunkt**

Dødeligheden efter 28 dage var signifikant lavere i dexamethasongruppen end i gruppen, der fik almindelig pleje, med rapporterede dødsfald hos henholdsvis 482 ud af 2.104 patienter (22,9 %) og hos 1.110 ud af 4.321 patienter (25,7 %) (rate ratio, 0,83; 95 % konfidensinterval [CI], 0,75‑0,93; p <0,001).

I dexamethasongruppen var incidensen af dødsfald lavere end i gruppen, der fik almindelig pleje, blandt patienter, der fik invasiv mekanisk ventilation (29,3 % *vs.* 41,4 %; rate ratio, 0,64; 95 % CI, 0,51‑0.81), og hos patienter, der fik supplerende iltbehandling uden invasiv mekanisk ventilation (23,3 % *vs.* 26,2 %; rate ratio, 0,82; 95 % CI, 0,72‑0,94).

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

**Sekundære endepunkter**

Patienterne i dexamethasongruppen havde en kortere indlæggelsestid end patienterne i gruppen, der fik almindelig pleje (gennemsnit, 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, 1,03‑1,17).

I overensstemmelse med det primære endepunkt sås den største effekt med hensyn til udskrivelse inden for 28 dage blandt 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 effekt hos patienter, der ikke fik ilt (rate ratio, 0,96; 95 % CI, 0,85‑1,08).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Resultat** | **Dexamethason****(N = 2.104)** | **Almindelig pleje****(N = 4.321)** | **Rate eller risk ratio****(95 % CI)** **\*** |
|  | *antal/samlet antal patienter (%)* |
| **Primært resultat** |  |  |  |
| Dødelighed efter 28 dage | 482/2.104 (22,9) | 1.110/4.321 (25,7) | 0,83 (0,75-0,93) |
| **Sekundære resultater** |  |  |  |
| Udskrevet fra hospitalet 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 blevet justeret for alder med hensyn til resultaterne ved dag 28 dødelighed og hospitalsudskrivelse. Risk ratio er blevet justeret for alder med hensyn til resultaterne af invasiv mekanisk ventilation eller død og dets underkomponenter.

† Patienter, der fik invasiv mekanisk ventilation ved randomisering, er ekskluderet fra denne kategori.

**Sikkerhed**

Der var fire alvorlige bivirkningstilfælde relateret til studiebehandlingen: To alvorlige bivirkningstilfælde med hyperglykæmi, et alvorligt bivirkningstilfælde med steroidinduceret psykose og et alvorligt bivirkningstilfælde med øvre gastrointestinal blødning. Alle bivirkninger forsvandt.

**Undergruppeanalyser**

***Effekt af tildeling af dexamethason på dødeligheden efter 28 dage, efter alder og respiratorisk støtte modtaget 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** |

***Effekt af tildeling af dexamethason på dødeligheden efter 28 dage, efter respiratorisk støtte modtaget ved randomisering og anamnese med kronisk sygdom.2***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **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 og distribution

Dexamethason absorberes godt når det indgives oralt. Plasmaniveauer topper 1-2 timer efter indtagelse og udviser store variationer individer imellem. Den gennemsnitlige halveringstid i plasma er 3,6 ± 0,9 timer. Dexamethason bindes (op til ca. 77%) til plasmaproteiner, hovedsageligt albumin. Dexamethasons procentvise proteinbinding forbliver stort set uændret ved stigende steroidkoncentrationer, i modsætning til cortisol. Kortikosteroider fordeles hurtigt til alle væv i kroppen. De krydser placenta og kan udskilles i modermælk i små mængder.

Biotransformation

Dexamethason metaboliseres hovedsageligt i leveren, men også i nyrerne.

Elimination

Dexamethason og dets metabolitter udskilles i urin.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dyrestudier har vist, at glukokortikoider øger incidensen af ganespalte, spontane aborter og intrauterin væksthæmning. I nogle tilfælde forekom disse afvigelser i kombination med defekter i centralnervesystemet og hjertet. Hos ikke-menneskelige primater blev mindre kraniale skeletale abnormaliteter observeret. Disse effekter blev observeret efter høje doser dexamethason blev brugt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Prægelatineret, majsstivelse

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat (E470b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu).

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 100, 10 × 1, 20 × 1, 30 × 1 og 100 × 1 tabletter i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Krka, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

58675

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. december 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. november 2023

1. [www.recoverytrial.net](http://www.recoverytrial.net) [↑](#footnote-ref-1)
2. (source: 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 [↑](#footnote-ref-2)