

 17. april 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dexamethasone "Orifarm", tabletter**

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

32696

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dexamethasone "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 4 mg dexamethason.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver tablet indeholder 70 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvid til råhvid, rund, flad tablet, præget med nummeret "4" på den ene side. Tablettens diameter er 6 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Cerebralt ødem eller forhøjet intrakranielt tryk ved hjernetumorer.
* Til behandling af cancer mammae, ovarii, prostatae eller testis, hvor kortikosteroid virkning er ønskelig.
* Forebyggelse af kvalme induceret af emetogen kemoterapi.

**4.2 Dosering og administration**

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.

*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 dexamethason 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.

*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).

For doser, der ikke kan opnås med en 4 mg tablet, er andre tabletter med dexamethason tilgængelige på markedet.

Administration

Oral anvendelse.

**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 påvirke immunresponset 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.

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, 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 bør 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.

Når 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.

Hjælpestoffer

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

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Følgende lægemiddelinteraktioner med dexamethason 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 dexamethason 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 Fertilitet, 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). 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 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Dexamethason 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 almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| Systemorganklasse | Bivirkning |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Almindelig | Øget modtagelighed for infektioner. |
| **Immunsystemet** |
| Ikke almindelig | Hypersensitivitetsreaktioner. |
| **Det endokrine system** |
| Almindelig | Binyresuppression, Cushing-lignende symptomer, retarderet vækst hos børn, diabetes mellitus.  |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Ikke almindelig | Hypokaliæmi, natriumretention.  |
| Ikke kendt | Væskeretention, hypokalæmisk alkalose.  |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Ikke almindelig | Psykiatriske tilstande, der spænder fra eufori, søvnløshed, humørsvingninger, 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 | Akne, hirsutisme. |
| Ikke almindelig | Hudatrofi, nedsat sårhelingsevne, suppression af hudtest, hudreaktioner såsom allergisk dermatitis, urticaria, angioneurotisk ødem.  |
| Ikke kendt | Petekkier, erytem, ekkymoser, hyperhidrose. |
| **Knogler, led, muskler 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 kulhydrat tolerance. |

Incidensen af 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

**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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Glukokortikoider, ATC-kode: H02AB02.

Dexamethasone "Orifarm" 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 medfører næsten ingen natrium- eller væskeretention. Den hæmmende virkning på hypofysen er stor.

**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 anti-inflammatoriske 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 Non-kliniske 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

Majsstivelse, pregelatineret

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Natriumstearylfumarat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid PVC/PVDC90/Aluminium blisterpakning, pakket i kartonæske.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66834

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. april 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-