

24. august 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dexamethasone "Zentiva", tabletter**

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

32692

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dexamethasone "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver Dexamethasone "Zentiva" 0,5 mg tablet indeholder 0,5 mg dexamethason.

Hver Dexamethasone "Zentiva" 1 mg tablet indeholder 1 mg dexamethason.

Hver Dexamethasone "Zentiva" 4 mg tablet indeholder 4 mg dexamethason.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 0,5 mg tablet indeholder 137 mg lactose (som monohydrat).

Hver 1 mg tablet indeholder 137 mg lactose (som monohydrat).

Hver 4 mg tablet indeholder 134 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

0,5 mg

Hvid til råhvid, rund, flad tablet med skrå kant med diameter ca. 8 mm, præget med DX på den ene side og 500 på den anden side.

1 mg

Hvid til råhvid, rund, flad tablet med skrå kant med diameter ca. 8 mm, præget med DX på den ene side og 1 på den anden side.

4 mg

Hvid til råhvid, rund, flad tablet med skrå kant med diameter ca. 8 mm, præget med DX på den ene side og 4 på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Dexamethasone "Zentiva" tabletter 0,5 mg, 1 mg og 4 mg er indiceret til

* cerebralt ødem forårsaget af hjernetumor, neurokirurgiske indgreb, bakteriel meningitis, hjerneabsces.
* alvorligt, akut astmaanfald
* indledende oral behandling af omfattende, akutte, alvorlige glukokortikoid-responsiv hudsygdomme såsom erytrodermi, pemphigus vulgaris eller akut eksem.
* indledende oral behandling af autoimmune sygdomme såsom systemisk lupus erythematosus (især viscerale former).
* aktiv reumatoid artrit med et alvorligt, progressivt forløb, f.eks. hurtigt forløbende destruktive former og/eller med ekstraartikulære manifestationer.
* alvorlige infektionssygdomme med toksiske tilstande (f.eks. tuberkulose, tyfus), kun med passende anti-infektionsbehandling.
* palliativ behandling af maligne tumorer.
* 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.

Desuden er Dexamethasone "Zentiva" tabletter 0,5 mg og 1 mg indiceret til

* medfødt adrenogenital syndrom i voksenalderen.

Desuden er Dexamethasone "Zentiva" tabletter 1 mg og 4 mg indiceret til

* forebyggelse og behandling af post-operativ eller cytostatikainduceret opkastning som del af antiemetiske behandlinger.

**4.2 Dosering og administration**

Afhængigt af den underliggende sygdom, kliniske symptomer og respons på behandling, kan doseringen reduceres med forskellige hastigheder, og behandlingen kan afsluttes, eller patienten kan justeres til den lavest mulige vedligeholdelsesdosis, hvis det er nødvendigt under kontrol af binyrekontrolkredsløbet. I princippet bør dosis og behandlingsvarighed holdes så høje eller lange som nødvendigt, men samtidig også så lave eller korte som muligt. Enhver reduktion i dosis af dette lægemiddel vil blive foretaget gradvist.

Hvis langvarig behandling anses for nødvendig efter den indledende behandling, skal man skifte til prednison/prednisolon, da dette resulterer i mindre binyrebarksuppression (se pkt. 4.4).

**Dosering**

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

Dosering afhænger af sygdommens art og sværhedsgrad og den enkelte patients respons på behandlingen. Generelt set administreres relativt høje indledende doser, og de bør være signifikant højere ved akutte alvorlige former end ved kroniske sygdomme.

Valget af den passende dosisstyrke afhænger af mængden af den indledende dosis og antallet af doser, der skal fordeles i løbet af dagen.

Medmindre andet er ordineret, gælder følgende doseringsanbefalinger:

* Cerebralt ødem

Indledende dosis afhængigt af årsag og sværhedsgrad er 8-10 mg (op til 80 mg) i.v., efterfulgt af 16‑24 mg (op til 48 mg)/dag oralt, opdelt i 3-4 (op til 6) individuelle doser i 4-8 dage. En længerevarende lavere dosisadministration af Dexamethasone "Zentiva"kan blive nødvendig under strålebehandling og ved konservativ behandling af inoperable hjernetumorer.

* Cerebralt ødem på grund af bakteriel meningitis

0,15 mg/kg legemsvægt hver 6. time i 4 dage.

Børn: 0,4 mg/kg legemsvægt hos børn hver 12. time i 2 dage; begyndende før første administration af antibiotika.

* Alvorligt, akut astmaanfald

Voksne: 8-20 mg, derefter efter behov, 8 mg hver 4. time.

Børn: 0,15-0,3 mg/kg legemsvægt.

* Akutte hudsygdomme

8-40 mg om dagen afhængigt af sygdommens type og varighed, i individuelle tilfælde op til 100 mg. Fortsæt derefter behandling med faldende doser.

* Aktive faser af systemiske reumatiske sygdomme

Systemisk lupus erythematosus: Daglige doser på 6-16 mg.

* Aktiv reumatoid artrit med et alvorligt, progressivt forløb

f.eks. hurtigt forløbende destruktive former og/eller med ekstraartikulære manifestationer: 6-12 mg/dag.

* Alvorlig infektionssygdom med toksiske tilstande (f.eks. tuberkulose, tyfus)

4-20 mg daglig i et par dage, kun samtidig med infektionsbehandling.

* Palliativ behandling af maligne tumorer

Indledningsvist 8-16 mg/dag, og ved længerevarende behandling 4-12 mg/dag.

* Behandling af COVID‑19:

Voksne patienter: 6 mg, intravenøst eller oralt, én gang daglig i op til 10 dage.

Pædiatrisk population:Pædiatriske patienter (unge på 12 år og ældre) anbefales at tage 6 mg pr. dosis, intravenøst eller oralt, én gang daglig i op til 10 dage.

Behandlingsvarigheden skal styres af klinisk respons og individuelle patientbehov.

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

Derudover, for Dexamethasone "Zentiva" tabletter 0,5 mg og 1 mg

* Medfødt adrenogenital syndrom i voksenalderen

0,25 - 0,75 mg daglig, taget som en enkelt dosis. Hvis det er nødvendigt, kan der yderligere gives et mineralokortikoid (fludrocortison). Hvis det ikke er muligt at dosere med Dexamethasone "Zentiva", kan der anvendes et andet lægemiddel med dexamethason, som er tilgængeligt på markedet. Ved særlig fysisk belastning (f.eks. traumer, kirurgi), interkurrente infektioner osv., kan en dosisøgning på 2 til 3 gange, og ved ekstrem belastning (f.eks. fødsel) op til 10 gange være nødvendig.

Derudover, for Dexamethasone "Zentiva" tabletter 1 mg og 4 mg

* Forebyggelse og behandling af cytostatikainduceret opkastning i forbindelse med antiemetisk behandling 10-20 mg før påbegyndelse af kemoterapi, derefter 4-8 mg to til tre gange daglig i 1-3 dage efter behov (moderat emetogen kemoterapi) eller op til 6 dage (højemetogen kemoterapi).
* Forebyggelse og behandling af post-operativ opkastning

Individuel dosis på 8-20 mg før start på operationen.

Børn fra 2 år og ældre: 0,15-0,5 mg/kg legemsvægt (maks. 16 mg).

**Administration**

Tabletterne skal sluges hele i forbindelse med eller efter et måltid og skal indtages med rigelige mængder væske. Under behandlingen skal den daglige dosis om muligt administreres som en enkelt dosis om morgenen (døgnrytmebehandling). For at opnå den maksimale effekt vil det imidlertid ofte være nødvendigt med flere daglige doser for patienter, som kræver en behandling med høj dosis pga. deres sygdom.

Særlige populationer

I forbindelse med hypotyroidisme eller levercirrhose, kan lave doser være tilstrækkeligt, eller en dosisreduktion kan være nødvendig.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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 (f.eks. tuberkulose, tyfus). Akut adrenokortikal insufficiens induceret af behandlingen kan mindskes vha. langsom dosisreduktion indtil et planlagt seponeringstidspunkt.

Infektioner og vaccinationer

Behandling med Dexamethasone "Zentiva" kan, på grund af immunsuppression, øge risikoen for infektioner med bakterier, vira, parasitter og svampe samt øge risikoen for opportunistiske infektioner. Symptomer på en eksisterende infektion eller en infektion, som er under udvikling, kan blive sløret og derved gøre det vanskeligere at stille en diagnose. Latente infektioner som tuberkulose eller hepatitis B kan genaktiveres.

Visse virussygdomme (skoldkopper, mæslinger) kan være alvorlige hos patienter, der behandles med glukokortikoider. Immunkompromitterede patienter og patienter, der ikke tidligere har været udsat for infektion med skoldkopper eller mæslinger, har en særlig stor risiko. Hvis disse patienter kommer i kontakt med personer, der er smittet med mæslinger eller skoldkopper, mens de er i behandling med Dexamethasone "Zentiva", skal en forebyggende behandling om nødvendigt iværksættes.

Vaccinationer med inaktiverede vacciner er generelt muligt. Det skal dog bemærkes, at immunresponset og dermed vaccinen kan blive forringet, hvis der anvendes højere doser af kortikosteroider.

Behandling med systemiske kortikosteroider bør 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.

Behandling med Dexamethasone "Zentiva" bør kun administreres i tilfælde af de strengeste indikationer og, om nødvendigt, yderligere målrettet infektionsbehandling for følgende tilstande:

* akutte virusinfektioner (hepatitis B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, herpetisk keratitis)
* HBsAG-positiv kronisk aktiv hepatitis
* cirka 8 uger før til 2 uger efter vaccinationer med levende vacciner
* systemisk mykoser og parasitosis (f.eks. nematoder)
* hos patienter med formodet eller bekræftet infektion med trådorm (strongyloidiasis) kan glukokortikoider medføre aktivering og masseformering af disse parasitter
* poliomyelitis
* lymphadenitis efter BCG-vaccination
* akutte og kroniske bakterieinfektioner
* brug kun til patienter, der tidligere har haft tuberkulose, hvis de er under tuberkulostatisk beskyttelse.

Behandling med Dexamethasone "Zentiva" bør kun overvejes, når det er strengt nødvendigt, og med yderligere specifik behandling i tilfælde af følgende tilstande:

* gastrointestinale sår
* osteoporose
* alvorlig hjerteinsufficiens
* svært regulerbart forhøjet blodtryk
* svær regulerbar diabetes mellitus
* psykiatriske tilstande (også i sygdomshistorien), herunder suicidalitet. Neurologisk eller psykiatrisk monitorering anbefales.
* snævervinklet og åbenvinklet glaukom. Oftalmologisk monitorering og tillægsbehandling anbefales.
* hornhindesår og hornhindeskader. Oftalmologisk monitorering og tillægsbehandling anbefales.

Fæokromocytom-krise

Fæokromocytom-krisen, som kan være dødelig, er blevet rapporteret efter administration af systemiske kortikosteroider. Kortikosteroider bør kun gives til patienter med formodning om eller identificeret fæokromocytom efter en passende risk-/benefit vur­dering.

Synsforstyrrelser

Der er rapporteret om synsforstyrrelser efter systemisk og topisk anvendelse af kortikosteroider. Hvis en patient har symptomer såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, bør det overvejes at henvise patienten til øjenlæge for at få klarlagt de mulige årsager. Årsagerne kan være katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme, for eksempel central serøs korioretinopati (CSCR), der er indberettet efter anvendelse af systemiske og topiske kortikosteroider.

Mave-tarm-kanalen

På grund af risikoen for tarmperforation må Dexamethasone "Zentiva" kun anvendes, når der er tydeligt indikation sammen med passende monitorering af patienter med:

* svær ulcerøs colitis med risiko for perforation, som kan opstå uden peritoneal irritation.
* divertikulit;
* entero-anastomose (umiddelbart postoperativt).

Tegn på peritoneal irritation efter tarmperforation kan udeblive hos patienter, der får høje doser af glukokortikoider.

Diabetes

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

Andre tilstande

Regelmæssig monitorering af blodtrykket er nødvendig under behandling med Dexamethasone "Zentiva", særligt når der administreres højere doser og hos patienter med højt blodtryk, der er vanskeligt at kontrollere.

På grund af risikoen for forværring af tilstanden bør patienter med alvorlig hjerteinsufficiens monitoreres nøje.

I forbindelse med høje doser af dexamethason kan der forekomme bradykardi.

Alvorlige anafylaktiske reaktioner kan forekomme.

Risikoen for senelidelser, tendinitis og seneruptur øges, når fluoroquinoloner og glukokortikoider administreres samtidigt.

Eksisterende myasthenia gravis kan forværres under behandling med Dexamethasone "Zentiva".

Under langvarig behandling er regelmæssige lægeundersøgelser (herunder oftalmologisk kontrol med tre måneders mellemrum) nødvendigt.

Ved høje doser bør patienterne overvåges, for at sikre kaliumndtaget er tilstrækkeligt og at natrium­indtaget indskrænkes. Niveauer af kalium 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, utilstrækkeligt indtag af protein og calcium, efter overgangsalder, 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.

Ved ophør eller seponering af langvarig administration af glukokortikoider, skal følgende risici overvejes: Forværring eller tilbagefald af den underliggende sygdom, akut binyrebarkinsufficiens, kortison abstinenssyndrom.

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, skal monitoreres tæt, og der bør tages passende forholdsregler.

Pædiatrisk population

*Præmature nyfødte*

Tilgængelige data tyder på langvarige neuroudviklingsmæssige bivirkninger efter tidlig behandling (< 96 timer efter fødslen) af præmature spædbørn med kronisk lungesygdom med en initialdosis på 0,25 mg/kg 2 gange daglig.

I børns vækstfase skal benefit/risk forholdet ved behandling med Dexamethasone "Zentiva" vurderes nøje.

Behandlingen bør være tidsbegrænset eller skiftes til anden behandling ved langtidsbehandling.

Ældre

Da ældre patienter har øget risiko for at få osteoporose, skal benefit/risk forholdet ved behandling med Dexamethasone "Zentiva" vurderes nøje.

Hjælpestoffer med kendt effekt

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes af patienter med hereditær galactoseintolerance, total lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder natrium. 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**

Østrogener (f.eks. præventionsmidler)

Østrogener kan forlænge glukokortikoiders halveringstid. Den kliniske virkning af glukokortikoider er derfor forstærket.

Antacida

Samtidig anvendelse af magnesiumhydroxid og aluminiumhydroxid kan mindske absorptionen af glukokortikoider og medføre nedsat virkning af Dexamethasone "Zentiva". De to lægemidler skal derfor tages med mindst 2 timers mellemrum.

CYP3A4-inducerende lægemidler (rifampicin, phenytoin, carbamazepin, barbiturater og primidon)

Effekten af kortikosteroider kan blive reduceret.

CYP3A-hæmmere (inklusive ketoconazol, itraconazol, ritonavir og cobicistat)

Under samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder præparater med cobicistat, kan der forventes en øget risiko for systemiske bivirkninger. Sådanne kombinationer bør undgås, undtagen i tilfælde hvor fordelen ved behandlingen opvejer den øgede risiko for systemiske bivirkninger af kortikosteroider. Hvis dette er tilfældet, skal patienter monitoreres for virkningerne af systemiske kortikosteroider.

Efedrin

Efedrin kan fremskynde glukokortikoidernes metabolisme og dermed mindske deres virkning.

Hjerteglykosider

Glykosid-effekten kan blive forstærket på grund af den kaliummangel.

Saluretika/laksativer

Udskillelsen af kalium kan øges.

Antidiabetika

Blodsukkersænkende effekt kan nedsættes.

Coumarinderivater

Virkningen af coumarin-antikoagulantia kan være svækket eller øget. Dosisjustering er nødvendig ved samtidig administration.

Non-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAID’er)/antireumatika (f.eks. salicylater og indometacin)

Øget risiko for mave-tarm-ulceration og blødning.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (rocuronium, vecuronium)

Muskelrelaksering kan være forlænget.

Atropin, andre antikolinergika:

Yderligere intraokulære trykstigninger er mulige ved samtidig brug.

Praziquantel

Behandling med glukokortikoider kan medføre fald i koncentrationen af praziquantel i blodet.

Chloroquin, hydroxychloroquin, mefloquin

Der er forhøjet risiko for myopati og kardiomyopati.

Somatropin

Somatropins virkning kan være nedsat ved langtidsbehandling.

Protirelin

Reduceret stigning i TSH kan bemærkes ved administration af protirelin.

Immunsupprimerende stoffer

Øget modtagelighed over for infektioner og mulig forværring eller manifestation af latente infektioner. Derudover for ciclosporin: Blodniveauet af ciclosporin er forhøjet: der er en øget risiko for cerebrale anfald.

Fluoroquinoloner

Fluoroquinoloner kan øge risikoen for senelidelser.

*Virkning på undersøgelsesmetoder*

Hudreaktioner i allergitest kan blive undertrykt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dexamethason passerer placenta. Under graviditeten, specielt i første trimester, må dexamethason kun administreres efter omhyggelig vurdering af benefit-risk.

Ved langvarig behandling med glukokortikoider under graviditeten kan vækstforstyrrelser hos fostret ikke udelukkes.

Administration af kortikosteroider til drægtige dyr kan medføre abnormiteter i fostrets udvikling, herunder ganespalte, intrauterin væksthæmning og påvirkning af hjernens vækst og udvikling. Der er ikke bevis for, at kortikosteroider medfører en øget forekomst af medfødte abnormiteter, såsom læbe- og ganespalte, hos mennesker (se pkt. 5.3).

Hvis glukokortikoider administreres mod slutningen af graviditeten, er der en risiko for atrofi af fostrets binyrebark, hvilket kan nødvendiggøre, at den nyfødte skal have substitutionsbehandling, som langsomt skal reduceres.

Amning

Dexamethason udskilles i brystmælk. Ingen tilfælde af skader på spædbørn har været rapporteret. Ikke desto mindre skal lægemidlet kun anvendes under strengeste indikation ved amning. Hvis sygdommen kræver højere doser, skal amning ophøre.

**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.

**4.8 Bivirkninger**

Hormonerstatningsterapi

Lav risiko for bivirkninger, hvis anbefalede doseringer følges.

Farmakoterapi

Følgende bivirkninger kan forekomme, hvilket afhænger meget af dosis og behandlingsvarighed, og hvis hyppighed derfor ikke kan angives.

*Infektioner og parasitære sygdomme*

Maskering af infektioner, manifestation, forværring eller reaktivering af virusinfektioner, svampeinfektioner, infektioner med bakterier og parasitter samt opportunistiske infektioner, aktivering af strongyloidiasis (se pkt. 4.4).

*Blod og lymfesystem*

Moderat leukocytose, lymfocytopeni, eosinopeni, polycytæmi.

*Immunsystemet*

Overfølsomhedsreaktion (f.eks. medicinsk induceret exanthema), alvorlige anafylaktiske reaktioner, såsom arytmier, bronchospasme, hypo- eller hypertension, kredsløbskollaps, hjertestop, svækkelse af immunsystemet.

*Det endokrine system*

Cushings syndrom (typiske symptomer: Måneansigt, central fedme og plethora), adrenal suppression (se pkt. 4.4).

*Metabolisme og ernæring*

Natriumretention med ødem, øget udskillelse af kalium (risiko for arytmier), vægtstigning, nedsat glucosetolerance, diabetes mellitus, hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi, øget appetit.

*Psykiske forstyrrelser*

Depression, irritabilitet, eufori, øget energiniveau, psykoser, mani, hallucinationer, emotionel labilitet, angst, søvnforstyrrelser, suicidalitet.

*Nervesystemet*

Pseudotumor cerebri, manifestation af latent epilepsi, stigning i følsomhed over for anfald i manifest epilepsi.

*Øjne*

Katarakt, især med posterior subkapsulær opacitet, glaukom, forværring af symptomer forbundet med hornhindesår, øget forekomst af virus-, svampe- og bakterieinfektioner i øjet, forværring af bakterieinfektioner i hornhinde, ptose, mydriasis, chemosis, iatrogen scleral perforation, korioretinopati, sløret syn (se også pkt. 4.4).

*Vaskulære sygdomme*

Hypertension, øget risiko for aterosklerose og trombose, vasculitis (også som abstinenssyndrom efter langvarig behandling) og øget kapillærskørhed.

*Mave-tarm-kanalen*

Gastrointestinale sår, gastrointestinal blødning, pancreatitis, mavegener.

*Hud og subkutane væv*

Striae rubra, atrofi, telangiektasi, petekkier, ekkymose, hypertrichose, steroidinduceret akne, rosacea-lignende (perioral) dermatitis, ændringer i hudpigmentering.

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Myopati, muskelatrofi og -svaghed, osteoporose (dosisafhængig, muligvis også ved kortvarig administration), aseptisk knoglenekrose, senelidelser, tendinitis, seneruptur, epidural lipomatose, væksthæmning hos børn.

Bemærk: For hurtig nedsættelse af dosis efter langtidsbehandling kan give symptomer som muskel- og ledsmerter.

*Det reproduktive system og mammae*

Forstyrrelser i kønshormonudskillelsen (som en følge heraf: Uregelmæssig menstruation op til amenorré, hirsutisme, impotens).

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Forsinket sårheling.

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 findes ingen kendte akutte forgiftninger med dexamethason. I tilfælde af kronisk overdosering kan en stigning i bivirkninger (se pkt. 4.8), især endokrine, metaboliske og elektrolytrelaterede virkninger, forventes.

Behandling

Der er ingen kendt modgift til dexamethason.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kortikosteroider til systemisk brug, glukokortikoider. ATC-kode: H02AB02.

Dexamethason er et monofluorineret glukokortikoid med udtalte antiallergiske, antiinflammatoriske og membranstabiliserende egenskaber og virkninger på kulhydrat-, protein- og fedtmetabolisme.

Dexamethason har cirka 7,5 gange større glukokortikoid virkning end prednisolon og prednison, og sammenlignet med hydrokortison har det en 30 gange større virkning. Dexamethason har ingen mineralokortikoide virkninger.

Glukokortikoider, f.eks. dexamethason, udøver deres biologiske virkninger ved at aktivere transskriptionen af kortikosteroidfølsomme gener. De antiinflammatoriske, immunsuppressive og antiproliferative virkninger er blandt andet forårsaget af reduceret dannelse, frigørelse og aktivitet af inflammatoriske mediatorer, ved hæmningen af specifikke funktioner og migrationen af inflammatoriske celler. Desuden kan virkningen af sensibiliserede T-lymfocytter og makrofager på målceller blive forhindret af kortikosteroider.

Når det er nødvendigt med langvarig kortikoidbehandling, skal muligheden for induktion af forbigående adrenal insufficiens overvejes. Undertrykkelsen af hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen afhænger også af individuelle faktorer.

Behandling af COVID-19

RECOVERY-forsøget (Randomized Evaluation of COVID-19 therapy)1 er et investigator-initieret, individuelt randomiseret, kontrolleret, åbent, adaptivt platformforsøg til evaluering af virkningen 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 til 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 til 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 til 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 til 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 = 2104)** | **Almindelig pleje**  **(N = 4321)** | **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 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 randomisering2*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Dexamethason** | **Sædvanlig pleje** |  |  | **RR (95 % Cl)** |
| **Ingen ilt (χ12= 0,70; p = 0,40)** | | |  | |  |
| <70 | 10/197 (5,1 %) | 18/462 (3,9 %) | 1,31 (0,60-2,83) |
| ≥70 <80 | 25/114 (21,9 %) | 35/224 (15,6 %) | 1,46 (0,88-2,45) |
| ≥80 | 54/190 (28,4 %) | 92/348 (26,4 %) | 1,06 (0,76-1,49) |
| **Subtotal** | **89/501 (17,8 %)** | **145/1.034 (14,0 %)** | 1,19 (0,91-1,55) |
| **Kun ilt (χ12= 2,54; p = 0,11)** | | |  |
| <70 | 53/675 (7,9 %) | 193/1.473(13,1 %) | 0,58 (0,43-0,78) |
| ≥70 <80 | 104/306 (34,0 %) | 178/531 (33,5 %) | 0,98 (0,77-1,25) |
| ≥80 | 141/298 (47,3 %) | 311/600 (51,8 %) | 0,85 (0,70-1,04) |
| **Subtotal** | **298/1.279 (23,3 %)** | **682/2.604 (26,2 %)** | **0,82 (0,72-0,94)** |
| **Mekanisk ventilation (χ12= 0,28; p = 0,60)** | | |  |
| <70 | 66/269 (24,5 %) | 217/569 (38,1 %) | 0,61 (0,46-0,81) |
| ≥70 <80 | 26/49 (53,1 %) | 58/104 (55,8 %) | 0,85 (0,53-1,34) |
| ≥80 | 3/6 (50,0 %) | 8/10 (80,0 %) | 0,39 (0,10-1,47) |
| **Subtotal** | **95/324 (29,3 %)** | **283/683 (41,4 %)** | **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 | Sædvanlig pleje  bedre |  |

*Effekt af tildeling af dexamethason på dødeligheden efter 28 dage, efter respiratorisk støtte modtaget ved randomisering og anamnese med kronisk sygdom3*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Dexamethason** | **Sædvanlig pleje** |  | | | **RR (95 % Cl)** |
| **Ingen ilt (χ12= 0,08; p = 0,78)** | | |  | | |  |
| Tidligere sygdom | 65/313(20,8 %) | 100/598 (16,7 %) | 1,22 (0,89-1,66) |
| Ingen tidligere sygdom | 24/188(12,8 %) | 45/436 (10,3 %) | 1,12 (0,68-1,83) |
| **Subtotal** | **89/501 (17,8 %)** | **145/1.034 (14,0 %)** | **1,19 (0,91-1,55)** |
| **Kun ilt (χ12= 2,05; p = 0,15)** | | |  |
| Tidligere sygdom | 221/702 (31,5 %) | 481/1473 (32,7 %) | 0,88 (0,75-1,03) |
| Ingen tidligere sygdom | 77/577(13,3 %) | 201/1131 (17,8 %) | 0,70 (0,54-0,91) |
| **Subtotal** | **298/1.279 (23,3 %)** | **682/2.604 (26,2 %)** | **0,82 (0,72-0,94)** |
| **Mekanisk ventilation (χ12= 1,52; p = 0,22)** | | |  |
| Tidligere sygdom | 51/159 (32,1 %) | 150/346 (43,4 %) | 0,75 (0,54-1,02) |
| Ingen tidligere sygdom | 44/165 (26,7 %) | 133/337 (39,5 %) | 0,56 (0,40-0,78) |
| **Subtotal** | **95/324 (29,3 %)** | **283/683 (41,4 %)** | **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 | Sædvanlig pleje  bedre |  | |

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 egenskaber**

Dexamethason absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt i mave og tyndtarm efter oral administration. Biotilgængeligheden efter oral administration er 80 % til 90 %. Den maksimale plasmakoncentration nås 1-2 timer efter administration. Dexamethason binder til plasmaalbumin på en dosisafhængig måde.

Ved meget høje doser cirkulerer størstedelen frit i blodet. I tilfælde af hypoalbuminæmi stiger andelen af det ubundne (aktive) kortikosteroid.

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid af dexamethason i serum hos voksne er cirka 250 minutter (+80 minutter). På grund af sin lange biologiske halveringstid på over 36 timer kan dexamethason føre til akkumulering og overdosering, hvis det administreres kontinuerligt hver dag.

Det udskilles hovedsageligt via nyrerne i form af frit alkohol fra dexamethason. Det metaboliseres delvist og ligesom glucoronater eller sulfat udskilles metabolitterne også primært via nyrerne. Nedsat nyrefunktion påvirker ikke i væsentlig grad eliminationen af dexamethason. Eliminationshalveringstiden er forlænget ved alvorlig leversygdom.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

LD50 for dexamethason efter en enkelt oral dosis inden for de første 7 dage i mus er 16 g/kg legemsvægt og i rotter mere end 3 g/kg legemsvægt. Efter en enkelt subkutan dosis er LD50 i mus mere end 700 mg/kg legemsvægt, og i rotter ca. 120 mg/kg legemsvægt inden for de første 7 dage. Observeret over en periode på 21 dage falder disse værdier, hvilket fortolkes som en konsekvens af alvorlige infektionsfrigivne sygdomme forårsaget af hormoninduceret immunsuppression.

Kronisk toksicitet

Der er ingen oplysninger om kronisk toksicitet hos mennesker eller dyr. Kortikoid-inducerede manifestationer af forgiftning er aldrig blevet rapporteret. I tilfælde af relativt langvarig behandling med doser over 1,5 mg/dag må der forventes markante bivirkninger (se pkt. 4.8).

Mutagene og kræftfremkaldende potentialer

Tilgængelige data for glukokortikoider afslører intet bevis for klinisk relevante genotoksiske egenskaber.

Reproduktionstoksicitet

I dyreforsøg blev ganespalte observeret hos rotter, mus, hamstere, kaniner, hunde og primater; ikke hos heste og får. I nogle tilfælde var disse afvigelser kombineret med defekter i centralnervesystemet og hjertet. Hos primater blev der observeret hjernepåvirkning efter eksponering. Desuden kan intrauterin vækst blive forsinket. Alle disse virkninger er observeret ved høje doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Natriumstivelsesglykolat (type A)

Magnesiumstearat (E572)

Kolloid vandfri silica (E551)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

0,5 mg: 2 år.

1 mg og 4 mg: 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares under 25 ºC.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid, uigennemsigtig Alu/PVC/PVDC blisterpakning.

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 50 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

Dolnı́ Měcholupy

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,5 mg: 66821

1 mg: 66822

4 mg: 66823

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. august 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-