

 9. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zeqmelit, smeltefilm**

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

32728

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zeqmelit

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

4 mg

Hver smeltefilm indeholder 4 mg dexamethason.

6 mg

Hver smeltefilm indeholder 6 mg dexamethason.

8 mg

Hver smeltefilm indeholder 8 mg dexamethason.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Smeltefilm

4 mg

Hvid til lysegul, gennemsigtig, rektangulær film med målene 20×17 mm.

6 mg

Hvid til lysegul, gennemsigtig, rektangulær film med målene 20×25 mm.

8 mg

Hvid til lysegul, gennemsigtig, rektangulær film med målene 20×33 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Processer, der kræver antiinflammatorisk og immunsupprimerende behandling, blandt andet:

* + - Behandling af cerebralt ødem sekundært til hjernetumorer, neurokirurgi, hjerneabscesser
		- Behandling af akut, svær astma
		- Initial behandling af akutte, svære dermatologiske sygdomme
		- Initial behandling af autoimmune sygdomme
		- Behandling af aktiv reumatoid artrit
		- Profylakse og behandling af kvalme og opkastning fremkaldt af cytostatika inden for rammerne af antiemetiske behandlinger
		- Strubehoste
		- Allergiske reaktioner, herunder akutte allergiske reaktioner
		- Behandling af coronavirus 2019 (COVID-19) hos voksne og unge patienter (fra 12 år og ældre og med en legemsvægt på mindst 40 kg), der har behov for supplerende iltbehandling.

**4.2** **Dosering og administration**

**Dosering**

Den nødvendige dosis afhænger af sygdommens sværhedsgrad og patientens individuelle respons. Generelt administreres der højere doser i starten. Dosis vil normalt være højere under akutte, alvorlige betingelser end under kronisk sygdom. Når sygdommen er under kontrol, skal patienten vurderes regelmæssigt af en læge, og dosis skal nedtrappes til laveste effektive dosis (se pkt. 4.4).

De aktuelle retningslinjer for behandling af tilstanden bør også tages i betragtning i valget af en dosis.

Voksne

Anbefalet dosis:

* + - Cerebralt ødem: En initialdosis på 4-8 mg daglig anbefales. Ved akutte tilfælde anbefales højere daglige doser på 16-24 mg. Under strålebehandling, der gives som supplement til standardbehandling af inoperable hjernetumorer, kan lave vedligeholdelsesdoser med dexamethason være påkrævet.
		- Akut, svær astma: 16 mg om dagen i op til 2 dage.
		- Akutte, svære dermatologiske sygdomme: 8-40 mg om dagen afhængigt af sygdommens type og varighed, efterfulgt af en nedtrapning af doserne.
		- Autoimmune sygdomme i den aktive fase, for eksempel systemisk lupus erythematosus: 6-16 mg om dagen.
		- Reumatoid artrit: 4 mg dexamethason kan administreres ved initiering eller ændring af behandling med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARD'er). Ved opblussen skal den lavest mulige dosis tages med den korteste varighed. Behandlingstiden bør ikke overstige 3 måneder.
		- Profylakse og behandling af kvalme og opkastning fremkaldt af cytostatika: enkeltdosis på 10-20 mg før påbegyndelse af kemoterapi. I tilfælde af akut emesis: 4-20 mg, afhængigt af risikoen for emesis ved den anvendte kemoterapi. I tilfælde af forsinket emesis: 8 mg, 1-2 gange daglig i et tidsrum på 2-4 dage, afhængigt af risikoen for emesis ved den anvendte kemoterapi.
		- Allergiske reaktioner, herunder akutte allergiske reaktioner: 4-10 mg initialt, efterfulgt af en nedtrapning af doserne. Den maksimale enkeltdosis er 12 mg.
		- Til behandling af COVID-19: 6 mg en gang daglig i op til 10 dage.

Pædiatrisk population

Zeqmelit anbefales kun til børn over 3 måneder, der vejer mere end 7 kg. Den maksimale enkeltdosis er 16 mg.

* + - Akut, svær astma: 0,6 mg/kg (maksimalt 16 mg om dagen) i op til 2 dage.
		- Strubehoste - ved let til moderat strubehoste: 0,15-0,6 mg/kg som enkeltdosis, der om nødvendigt kan gentages én gang efter 24-48 timer. Ved svær strubehoste: 0,6 mg/kg i kombination med anden behandling anbefales.
		- Allergiske reaktioner, herunder akutte allergiske reaktioner: 0,15-0,6 mg/kg.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| DosisVægt  | 0,15 mg/kg | 0,3 mg/kg | 0,6 mg/kg |
| 7 kg | - | - | 4 mg |
| 10 kg | - | - | 6 mg |
| 13 kg | - | 4 mg | 8 mg |
| 20 kg | - | 6 mg | 12 mg |
| 27 kg | 4 mg | 8 mg | 16 mg (maksimumdosis) |
| Hvis den nødvendige styrke, beregnet på baggrund af legemsvægt og dosis, ikke fås, skal styrken rundes op eller ned til nærmeste tilgængelige styrke eller nærmeste tilgængelige kombination af styrker. |

*Behandling af COVID-19*

Den anbefalede dosis til pædiatriske patienter (unge i alderen 12 år og ældre) er 6 mg én gang om dagen i op til 10 dage. Behandlingens varighed bør afhænge af den kliniske respons og den enkelt patients behov.

Nedsat leverfunktion

Det kan være nødvendigt at justere dosis hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

**Administration**

Zeqmelit smeltefilm skal tages ud af hvert enkelt brev på følgende måde:

* Klip eller skær ikke brevet op
* Åbn kun brevet ved rivemærket
* Afriv langsomt
* Kontrollér, at filmen er ubeskadiget
* Filmen må ikke klippes eller rives i mindre dele
* Brug kun film, der er ubeskadigede

Munden skal være tom, når Zeqmelit administreres. Placer én film ad gangen på tungen med tørre fingre. Filmen opløses hurtigt i munden og synkes derefter direkte uden vand. Hvis patienten har tør mund, kan en lille tår vand tages inden administration af Zeqmelit.

Ved behov for højere doser dexamethason (> 48 mg daglig) bør en anden administrationsform overvejes, for eksempel intravenøs administration.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Adrenokortikal insufficiens

Ved behov for langtidsbehandling med kortikosteroider bør risikoen for induktion af midlertidig adrenokortikal insufficiens tages i betragtning. Som følge af den langvarige virkning kan fortsat administration føre til permanent adrenokortikal suppression og i sidste ende atrofi.

I visse situationer med fysisk belastning (fx feberanfald, ulykker, operationer, fødsler) kan en midlertidig forhøjelse af den daglige dosis glukokortikoid være nødvendig.

Afhængigt af dosis og behandlingens varighed kan den adrenokortikale insufficiens, som induceres af glukokortikoider, vare nogle få måneder og i enkelte tilfælde i mere end et år efter seponering af behandlingen. Akut adrenokortikal insufficiens kan minimeres ved en gradvis, planlagt reduktion af dosis.

Infektioner og vaccinationer

Som følge af immunsupprimering kan behandling med dexamethason forhøje risikoen for bakterie-, virus- eller svampeinfektioner eller parasitære infektioner samt opportunistiske infektioner. Symptomerne på eksisterende infektioner eller infektioner under udvikling kan være slørede og således gøre diagnosticeringen vanskeligere. Latente infektioner, herunder tuberkulose eller hepatitis B, kan blive reaktiveret.

Der skal udvises særlig opmærksomhed i følgende situationer:

* + - Akutte og kroniske bakterieinfektioner: Brug specifik antibiotikabehandling.
		- Hos patienter med tuberkulose i anamnesen må dexamethason kun administreres sammen med antituberkulosemidler.
		- Lymfadenit efter BCG-vaccination.
		- HbsAg-positiv kronisk hepatitis.
		- Akutte virusinfektioner, fx hepatitis B, herpes zoster varicella, herpes simplex, poliomyelitis, keratitis herpetica, mæslinger.
		- Mæslinger eller skoldkopper: Særlig beskyttelse anbefales hos immunsupprimerede patienter eller patienter, der ikke har haft mæslinger eller skoldkopper, og som er i kontakt med personer med mæslinger eller skoldkopper. Disse virussygdomme kan give et særligt alvorligt forløb hos personer, der behandles med glukokortikoider.
		- Systemisk parasitær sygdom og mykose (fx orm, amøbeinfektion): Hos patienter med signifikant kendt eller formodet Strongyloides-infestation (trådorm) kan glukokortikoider forårsage aktivering og spredning.
		- Profylaktiske vaccinationer med levende vacciner (mellem 8 uger inden og 2 uger efter vaccination). Omvendt bør det tages i betragtning, at administration af inaktiverede vacciner generelt er muligt. Når der administreres høje doser glukokortikoider, kan immunreaktionen og dermed resultatet af vaccinationen imidlertid blive kompromitteret.

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 risiko-/risikovur­dering.

Svært regulerbar diabetes mellitus

Der bør følges op klinisk på patienter med diabetes, som er svær at regulere. Justering af diabetesbehandlingen kan være påkrævet.

Osteoporose

Der forventes en negativ indvirkning på calciummetabolismen, afhængigt af behandlingsvarigheden og doseringen af dexamethason. Samtidig administration af calcium og om nødvendigt vitamin D anbefales. Hos patienter med osteoporose skal behovet for yderligere behandling overvejes. I tilfælde af svær osteoporose bør behandling med dexamethason kun overvejes ved alvorlig tilstand eller i kort tid.

Svær hjerteinsufficiens

Patienter med svær hjerteinsufficiens skal monitoreres nøje.

Svært regulerbar hypertension

Patienter med hypertension, der er vanskelig at regulere, skal have kombineret antihypertensiv behandling og monitoreres med regelmæssige intervaller.

Psykiske lidelser, herunder selvmordsrisiko (også i patientens psykiatriske anamnese)

Neurologisk og psykiatrisk opfølgning anbefales.

Tarmperforation

På grund af risikoen for tarmperforation bør dexamethason kun administreres ved akut indikation og under supervision under betingelser såsom:

* + - Svær ulcerøs colitis med risiko for perforation uden peritoneal irritation.
		- Divertikulitit.
		- Enteroanastomose (umiddelbart efter operation).

Tegn på peritoneal irritation efter gastrointestinal perforation kan være fraværende hos patienter, som behandles med høje doser glukokortikoider.

Anafylaktiske reaktioner

Der kan opstå svære anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.8).

Myasthenia gravis

Samtidig myasthenia gravis kan initialt forværres under behandling med dexamethason.

Hypothyreoidisme eller levercirrose

Virkningerne af kortikosteroider forstærkes hos patienter med hypothyreoidisme eller levercirrose.

Virkning på kalium- og natriumniveauer

Høje doser dexamethason kræver passende tilskud af kalium og en natriumbegrænset kost, og kaliumniveauerne i plasma bør monitoreres.

Bradykardi

Administration af høje doser dexamethason kan føre til bradykardi.

Tumorlysesyndrom

Efter markedsføring er der rapporteret om tumorlysesyndrom (TLS) hos patienter med hæmatologiske maligniteter efter brug af dexamethason alene eller i kombination med kemoterapeutika. Patienter med høj risiko for TLS, for eksempel patienter med høj proliferationsrate, høj tumorbyrde og høj følsomhed over for cytotoksika, bør monitoreres nøje, og der bør træffes passende forholdsregler.

Mavesår

Samtidig behandling med mavesårsmedicin anbefales.

Snævervinklet glaukom, åbenvinklet glaukom, sår eller læsioner på hornhinden

Nøje oftalmologisk monitorering og relevant behandling anbefales.

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.

Behandling af COVID-19

Systemiske kortikosteroider bør ikke seponeres hos patienter, der allerede behandles med systemiske (orale) kortikosteroider af andre årsager (fx patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom), men som ikke har behov for supplerende iltbehandling.

Langtidsbehandling

Langtidsbehandling med dexamethason kræver regelmæssig medicinsk monitorering (herunder oftalmologisk kontrol hver 3. måned).

Når langtidsbehandling med glukokortikoider seponeres, bør der tages højde for risikoen for eksacerbation eller recidiv af underliggende sygdom, adrenokortikal insufficiens samt cortison-seponeringssyndrom.

Indflydelse på laboratorietests

Immunmodulerede undersøgelser (fx allergitests): Resultaterne kan være undertrykte.

Ældre patienter

Generelt er ældre patienter mere følsomme over for risiciene ved behandling med dexamethason, for eksempel osteoporose. Dexamethason bør derfor kun administreres efter nøje vurdering af risici og fordele ved behandling.

Pædiatrisk population

Anvendelse af dexamethason i den pædiatriske population skal vurderes med fokus på risici og fordele, da dexamethason kan forsinke væksten (se pkt. 4.8).

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

NSAID'er

Samtidig anvendelse af antiinflammatoriske eller antireumatiske lægemidler (fx indomethacin eller salicylater) forhøjer risikoen for gastrointestinal ulcus og blødning.

Orale antidiabetika og insulin

Dexamethason kan mindske den hypoglykæmiske virkning af orale antidiabetika og insulin.

CYP3A4-inducerende lægemidler

CYP3A4-inducerende lægemidler, for eksempel rifampicin, phenytoin, carbamazepin, barbiturater og primidon, kan mindske virkningen af kortikosteroider.

CYP3A-hæmmere

Det forventes, at samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, for eksempel ketoconazol og itraconazol samt lægemidler, der indeholder cobicistat, forhøjer risikoen for systemiske bivirkninger. Denne kombination bør undgås, medmindre fordelen opvejer den forhøjede risiko for systemiske bivirkninger af kortikosteroider. I det tilfælde bør patienten monitoreres for systemiske reaktioner på kortikosteroider.

Efedrin

Efedrin kan fremskynde glukokortikoidernes metabolisme og dermed mindske deres virkning.

Coumarinderivater (orale antikoagulantia)

Virkningen af coumarin-antikoagulantia kan være ændret (oftest nedsat) ved samtidig behandling med kortikosteroider. Ved samtidig administration skal dosis af antikoagulantia muligvis justeres.

Østrogener (fx præventionsmidler)

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

Atropin og andre antikolinerge lægemidler

Atropin og andre antikolinerge lægemidler kan føre til forhøjet intraokulært tryk under behandling med dexamethason.

Hjerteglykosider

Glykosid-effekten kan blive forstærket på grund af den kaliummangel, der skyldes behandling med dexamethason.

Saluretika/laksativer

Samtidig anvendelse af saluretika/laksativer og dexamethason kan øge udskillelsen af kalium.

Praziquantel

Glukokortikoider kan medføre fald i koncentrationen af praziquantel i blodet.

Chloroquin, hydroxychloroquin, mefloquin

Der er forhøjet risiko for myopati og kardiomyopati ved samtidig anvendelse af dexamethason og chloroquin, hydroxychloroquin eller mefloquin.

Immunsupprimerende stoffer

Samtidig administration af dexamethason og andre immunsupprimerende stoffer øger modtageligheden over for infektioner og mulig forværring eller manifestationer af latente infektioner (fx virus-, bakterie- eller svampeinfektioner eller parasitære infektioner samt opportunistiske infektioner).

Ciclosporin

Samtidig administration af dexamethason og ciclosporin kan føre til øget koncentration af ciclosporin i blodet, hvilket medfører høj risiko for cerebrale kramper.

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (rocuronium, vecuronium)

Samtidig administration af ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan forlænge muskelafslapningen.

Protirelin

Administration af glukokortikoider kan nedsætte stigningen i thyreoideastimulerende hormon (TSH), og dette kan forstyrre virkningen af lægemidler, som bruges til diagnostiske formål ved problemer med skjoldbruskkirtlen.

Fluoroquinoloner

Risikoen for seneabnormaliteter kan være forhøjet ved samtidig anvendelse af fluoroquinoloner.

Somatropin

Somatropins virkning kan være nedsat ved langtidsbehandling med kortikosteroider.

Antacida

Samtidig anvendelse af syreneutraliserende medicin (fx magnesiumhydroxid og aluminiumhydroxid) og dexamethason kan mindske absorptionen af glukokortikoider og medføre nedsat virkning af dexamethason. Disse lægemidler skal derfor tages med mindst 2 timers mellemrum.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dexamethason krydser placenta. Under graviditet, især i første trimester, bør behandling først påbegyndes efter vurdering af de mulige risici og fordele. Dexamethasons halveringstid kan være forlænget.

Abnormaliteter i fosterets vækst kan ikke udelukkes ved langtidsbehandling med kortikosteroider under graviditet. Administration af kortikosteroider til drægtige dyr kan forårsage abnormaliteter i fosterets udvikling, herunder ganespaltedannelse, hæmmet fostervækst og virkninger på hjernens vækst og udvikling. Der er ingen evidens for, at kortikosteroider fører til øget forekomst af kognenitte abnormaliteter såsom ganespaltedannelse/læbespaltedannelse hos mennesker. Se også pkt. 5.3.

Hvis der gives behandling med glukokortikoider mod graviditetens slutning, er der risiko for adrenokortikal atrofi hosfosterets, hvilket kan nødvendiggøre, at den nyfødte skal have substitutions-behandling, som langsomt skal reduceres.

Amning

Dexamethason udskilles i human mælk. Det er endnu ukendt, om dexamethason er skadeligt for det ammede barn. Det anbefales ikke desto mindre, at dexamethason kun ordineres under amning på tvingende indikation. Hvis sygdommen nødvendiggør høje doser dexamethason, anbefales det, at amning ophører.

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

Ikke mærkning

Zeqmelit påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppighederne af lægemiddelbivirkninger af dexamethason er anført nedenfor. Listen er baseret på bivirkninger, der er indberettet for anvendelse efter markedsføring af produktet.

Hyppigheden af bivirkningerne kan ikke fastlægges, da de er udledt af spontane indberetninger. Hyppigheden af alle nedenstående bivirkninger er derfor klassificeret som "ikke kendt".

Nedenstående bivirkninger kan opstå, afhængigt af dosis og behandlingens varighed. Bivirkningerne er inddelt i henhold til MedDRA's klassificering af ramte organer og systemer:

| **Systemorganklasse** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| --- | --- |
| Blod og lymfesystem | Moderat leukocytose, lymfopeni, eosinopeni og polycytæmi. |
| Det endokrine system | Adrenal insufficiens. Cushings syndrom (måneansigt, trunkalfedme). |
| Øjne | Glaukom, katarakter (især i forbindelse med efterfølgende subkapsulær opacitet), forværring af symptomerne på hornhindesår, svampe-, virus- og bakterieinfektioner i øjnene, forværring af bakterieinfektioner i hornhinden, ptose, mydriasis, chemosis, sklerotisk iatrogen perforation, chorioretinopati, sløret syn (se også pkt. 4.4). |
| Mave-tarm-kanalen | Peptisk ulcus, gastrointestinal blødning, pankreatit, ubehag i maven. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Forsinket ardannelse på sår. |
| Immunsystemet | Overfølsomhedsreaktioner (fx exanthem), svære anafylaktiske reaktioner såsom arytmi, bronchospasme, nedsat eller forhøjet blodtryk, kredsløbsinsufficiens, hjertestop. |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Maskering af infektioner, manifestation, eksacerbation eller reaktivering af infektioner (bakterie-, virus- eller svampeinfektioner eller parasitære infektioner samt opportunistiske infektioner), aktivering af strongyloidiasis (se pkt. 4.4). |
| Metabolisme og ernæring | Natriumretention med ødem, øget udskillelse af kalium (som kan føre til arytmier), vægtstigning, nedsat glucosetolerance, diabetes mellitus, hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, øget appetit. |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskelatrofi, muskelsvækkelse, myopati, seneabnormaliteter, tendinitis, senerupturer, osteoporose (dosisafhængig, kan endda opstå efter kort tids behandling), aseptisk osteonekrose, forsinket vækst hos børn, epidural lipomatose.For hurtig nedsættelse af dosis efter langtidsbehandling kan give symptomer som muskel- og ledsmerter. |
| Nervesystemet | Pseudotumor i hjernen (især hos børn), manifestationer og forværring af epilepsi (krampeanfald). |
| Psykiske forstyrrelser | Depression, hallucinationer, følelsesmæssig ustabilitet, irritabilitet, øget aktivitetsniveau, psykose, mani, eufori, angst, søvnforstyrrelser, selvmordstanker. |
| Det reproduktive system og mammae | Abnorm udskillelse af kønshormoner (amenorré, hirsutisme, impotens). |
| Hud og subkutane væv | Steroidinduceret akne, røde strækmærker, hudatrofi, petekkier, telangiektasier, ekkymose, hypertrikose, rosaceiform dermatitis (perioral), ændringer i hudpigmentering. |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension, øget risiko for arteriosklerose og trombose, vasculitis, kapillær skrøbelighed. |

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**

Der findes ingen kendte akutte forgiftninger med dexamethason. I tilfælde af kronisk overdosering kan de beskrevne bivirkninger (se pkt. 4.8) blive forstærket, især bivirkninger, som vedrører det endokrine system, metabolisme og elektrolytbalance.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kortikosteroider til systemisk brug, kortikosteroider til systemisk brug, usammensatte, glukokortikoider. ATC-kode: H 02 AB 02.

Dexamethason er et fluorineret glukokortikoid med meget kraftige antiinflammatoriske og immunsupprimerende virkninger og en svag mineralokortikoid aktivitet. Kortikosteroider hæmmer syntesen af prostaglandiner og leukotriener, som er stoffer, der medierer vaskulære og cellulære inflammationsprocesser ud over den immunologiske respons. Dette kan omskrives til nedsat vasodilation, nedsat væskeekssudat, leukocyt-aktivitet, aggregering og degranulering af neutrofiler, frigivelse af hydrolytiske enzymer fra lysosomer, produktion af superoxid-lignende frie radikaler og antal blodkar (med mindre fibrose) under kroniske processer. Begge virkninger svarer til den mekanisme, der består af hæmning af phospholipase A2-syntesen; et enzym, der frigiver polyumættede fedtsyrer, som er forstadier til prostaglandiner og leukotriener.

Dexamethason har lang virkningstid (en biologisk halveringstid på 36 timer) og en virkning af glukokortikoidet, som er 7,5 gange mere potent end prednisons eller prednisolons virkning og 30 gange mere potent end hydrokortisons.

Behandling af COVID-19

RECOVERY-studiet (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)1 er et individuelt randomiseret, kontrolleret, åbent studie med en fleksibel platform til undersøgelse af virkningerne af potentielle behandlinger hos patienter, der er hospitalsindlagte på grund af COVID-19. Studiet er iværksat af investigatorer.

Studiet blev gennemført på 176 hospitalsorganisationer i Storbritannien.

Der blev randomiseret 6425 patienter til behandling med enten dexamethason (2104 patienter) eller standardbehandling alene (4321 patienter). 89 % af patienterne havde laboratoriebekræftet SARS-CoV-2-infektion.

Ved randomiseringen fik 16 % af patienterne invasiv mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxygenering; 60 % fik kun ilt (med eller uden noninvasiv ventilation), og 24 % fik ingen af delene.

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

Primært endepunkt

Mortaliteten efter 28 dage var signifikant lavere i dexamethason-gruppen end i gruppen i standardbehandling; dødsfald blev rapporteret for henholdsvis 482 ud af 2104 patienter (22,9 %) og 1.110 ud af 4321 patienter (25,7 %) (rate ratio 0,83; 95 % konfidensinterval [CI] 0,75 til 0,93; P<0,001).

I dexamethason-gruppen var antal dødsfald lavere end i gruppen i standardbehandling hos de patienter, som fik invasiv mekanisk ventilation (29,3 % *vs*. 41,4 %; rate ratio 0,64; 95 % CI 0,51 til 0,81), og hos de 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 tydelig virkning af dexamethason blandt patienter, som ikke fik nogen respiratorisk støtte ved randomisering (17,8 % *vs*. 14,0 %; rate ratio 1,19; 95 % CI 0,91 til 1,55).

Sekundære endepunkter

Patienterne i dexamethason-gruppen havde kortere hospitalsophold end dem, der fik standardbehandling (median 12 dage *vs*. 13 dage), og større sandsynlighed for udskrivning i live inden for 28 dage (rate ratio 1,10; 95 % CI 1,03 til 1,17).

I overensstemmelse med det primære endepunkt blev den største effekt hvad angår udskrivning inden for 28 dage set hos de patienter, der fik invasiv mekanisk ventilation ved randomisering (rate ratio 1,48; 95 % CI 1,16; 1,90), efterfulgt af behandling med ilt alene (rate ratio 1,15; 95 % CI 1,06 til 1,24) uden nogen gavnlig effekt hos de patienter, der ikke fik ilt (rate ratio 0,96; 95 % CI 0,85 til 1,08).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Udfald** | **Dexamethason****(N = 2.104)** | **Standardbehandling****(N = 4.321)** | **Rate ratio eller risikoratio****(95 % CI)\*** |
|  | *antal/samlet antal patienter (%)* |
| **Primært udfald** |  |  |  |
| Mortalitet efter 28 dage | 482/2.104 (22,9) | 1.110/4.321 (25,7) | 0,83 (0,75-0,93) |
| **Sekundært udfald** |  |  |  |
| 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 ratios er blevet justeret for alder for udfaldene 28-dages mortalitet og udskrivning fra hospitalet. Risikoratios er blevet justeret for alder for udfaldet behandling med invasiv mekanisk ventilation eller død samt dets underkomponenter.† Patienter, der fik invasiv mekanisk ventilation ved randomisering, er udelukket fra denne kategori. |

Sikkerhed

Der var fire alvorlige bivirkninger (SAE'er) relateret til forsøgsbehandlingen: to SAE'er med hyperglykæmi, en SAE med steroidinduceret psykose samt en SAE med blødning i øvre mave-tarm-kanal. Alle bivirkninger forsvandt.

Analyser af undergrupper

*Virkninger af allokering til DEXAMETHASON på mortaliteten efter 28 dage, inddelt efter alder og respiratorisk støtte ved randomisering*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Dexamethason** | **Standardbehandling** |  | **RR (95% CI)** |
| **Ingen ilt (=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 (=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 (=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 %)** | **1110/4.321 (25,7 %)** | **0,83 (0,75-0,93)** |
|  |  |  | **p<0,001** |
|  |  |  | Dexamethason bedre | Standardbe-handling bedre |  |

Kilde: Horby P. et al., N Engl J Med. 2020 juli 17

*Virkninger af allokering til DEXAMETHASON på mortaliteten efter 28 dage, inddelt efter respiratorisk støtte ved randomisering samt eventuel kronisk sygdom i anamnesen.*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Dexamethason** | **Standardbehandling** |  | **RR (95% CI)** |
| **Ingen ilt (=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 (=2,05; p=0,15)** |  |
| Tidligere sygdom | 221/702 (31,5 %) | 481/1.473 (32,7 %) | 0,88 (0,75-1,03) |
| Ingen tidligere sygdom | 77/577 (13,3 %) | 201/1.131 (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 (=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 %)** | **1110/4.321 (25,7 %)** | **0,83 (0,75-0,93)** |
|  |  |  | **p<0,001** |
|  |  |  | Dexamethason bedre | Standardbe-handling bedre |  |

Kilde: Horby P. et al., N Engl J Med. 2020 juli 17

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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.

Fordeling

Dexamethason binder til plasmaalbumin på en dosisafhængig måde. I høje doser cirkulerer størstedelen frit i blodplasma, og ved hypoalbuminæmi stiger den andel af kortikoidet, der ikke er bundet til proteiner.

Metabolisme og elimination

Dexamethasons halveringstid hos voksne er cirka 3-6 timer.

Elimination af dexamethason foregår primært ved metabolisme. Dexamethason metaboliseres primært ved hydroxylering i leveren af CYP3A, men også i nyrerne af 11-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase-isoenzymer. Dexamethason og dets metabolitter udskilles i urin.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Dexamethasons farmakokinetik påvirkes ikke af en nedsat nyrefunktion. Dexamethasons terminale halveringstid har vist sig at stige hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut og kronisk toksicitet

Glukokortikoider har en meget lav akut toksicitet. Der findes ingen data vedrørende eksponeringen for kronisk toksicitet hos dyr.

Mutagenicitet og teratogenicitet

Resultater af undersøgelser af glukokortikoider har ikke vist nogen klinisk relevante genotoksiske egenskaber.

Reproduktionstoksicitet

Der blev i dyreforsøg observeret ganespaltedannelse hos rotter, mus, hamstre, kaniner, hunde og primater. Disse fund var i nogle tilfælde kombineret med defekter i centralnervesystem og hjerte. Der kan desuden forekomme hæmmet fostervækst. Alle disse virkninger blev observeret i høje doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hypromellose

Glycerol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Smeltefilmen er pakket i et brev. Materialet er polyethylen-aluminium-polyethylen-terephthalat (PE-Al-PET).

Pakningsstørrelser: 2,3 eller 5 breve.

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**

AcuCort AB

Scheeletorget 1

223 81 Lund

Sverige

**Repræsentant**

Unimedic Pharma AB

Box 6216

102 34 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

4 mg: 66943

6 mg: 66946

8 mg: 66947

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. juli 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. december 2024