

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Dexamethasone Krka 4 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 4 mg dexametason.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 77,9 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vita eller nästan vita, runda tabletter med fasade kanter och brytskåra på ena sidan (Tjocklek: 2,5–3,5 mm; Diameter: 5,7–6,3 mm). Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Neurologi

Cerebralt ödem (endast vid symtom på förhöjt intrakraniellt tryck bekräftat med datortomografi) orsakad av hjärntumör, neurokirurgiskt ingrepp, hjärnabscess.

Lungsjukdomar

Akuta astmaexacerbationer när användning av en oral kortikosteroid (OCS) är lämpligt, krupp.

Dermatologi

Initial behandling av omfattande, svåra och akuta hudsjukdomar vilka svarar på glukokortikoider, t.ex. erythrodermi, pemfigus vulgaris.

Autoimmuna sjukdomar/reumatologi

Initial behandling av autoimmuna sjukdomar såsom systemisk lupus erythematosus.

Aktiva faser av systemiska vaskuliter som polyarteritis nodosa.

Svår progressiv utveckling av aktiv reumatoid artrit, t.ex. snabbt förlöpande destruktiva former och/eller extraartikulära manifestationer.

Svår systemisk utveckling av juvenil idiopatisk artrit (Stills sjukdom).

Hematologiska sjukdomar

Idiopatisk trombocytopen purpura hos vuxna.

Infektionssjukdomar

Tuberkulös meningit, endast i samband med antiinfektös behandling.

Behandling av coronavirussjukdom 2019 (COVID-19) hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre med en kroppsvikt på minst 40 kg) som behöver kompletterande syrgasbehandling.

Onkologi

Palliativ behandling av neoplastiska sjukdomar.

Profylax och behandling av illamående inducerat av cytostatika och emetogen kemoterapi, som en del av antiemetisk behandling.

Behandling av symtomatiskt multipelt myelom, akut lymfatisk leukemi, Hodgkins sjukdom och Non-Hodgkin-lymfom i kombination med andra läkemedel.

Övrigt

Profylax och behandling av postoperativ kräkning, som en del av antiemetisk behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dexametason ges vanligen i doser om 0,5 till 10 mg dagligen, beroende på vilket sjukdomstillstånd som behandlas. Vid allvarligare sjukdomstillstånd kan doser över 10 mg per dag vara nödvändigt. Dosen bör titreras efter det individuella behandlingssvaret och efter sjukdomens svårighetsgrad. För att minimera biverkningarna ska den lägsta effektiva dosen användas.

Om inte annat föreskrivs gäller följande doseringsrekommendationer:

De nedan angivna doseringsrekommendationerna är enbart till för vägledning. De initiala och dagliga doserna bör alltid anpassas efter det individuella behandlingssvaret samt sjukdomens svårighetsgrad.

- **Cerebralt ödem:** Initial dos och behandlingstid är beroende av orsak och svårighetsgrad, 6-16 mg (upp till 24 mg)/dag administrerat oralt, uppdelat på 3-4 enskilda doser.
- **Akut astma:** Vuxna: 16 mg/dag under två dagar. Barn: 0,6 mg/kg kroppsvikt under en eller två dagar.
- **Krupp:** Barn: 0,15 mg/kg-0,6 mg/kg som en engångsdos.
- **Akuta hudsjukdomar:** Beroende på sjukdomens art och omfattning är den dagliga dosen 8-40 mg, i vissa fall upp till 100 mg, som därefter ska titreras ned enligt kliniskt behov.

Aktiv fas av systemiska reumatiska sjukdomar: Systemisk lupus erythematosus, 6-16 mg/dag.

Under de aktiva faserna av systemiska vaskuliter såsom polyarteritis nodosa, bör behandlingstiden begränsas till två veckor vid samtidig positiv hepatit B-serologi.

- **Aktiv reumatoid artrit med svår progressiv utveckling:** Snabbt destruktivt förlopp, 12-16 mg/dag. Med extraartikulära manifestationer, 6-12 mg/dag.
- **Idiopatisk trombocytopen purpura:** 40 mg under 4 dagar i cykler.
- **Tuberkulös meningit:** Patienter med sjukdom av grad II eller III: intravenös behandling i fyra veckor (0,4 mg per kilo per dag under vecka 1, 0,3 mg per kilo per dag under vecka 2, 0,2 mg per kilo per dag under vecka 3 och 0,1 mg per kilo per dag under vecka 4), och därefter oral behandling i fyra veckor, initialt med totalt 4 mg per dag, som sedan minskas med 1 mg varje vecka.

Patienter med sjukdom av grad I: intravenös behandling i två veckor (0,3 mg per kilo per dag under vecka 1, och 0,2 mg per kilo per dag under vecka 2) och därefter fyra veckor av oral

behandling (0,1 mg per kilo per dag under vecka 3, därefter totalt 3 mg per dag som sedan minskas med 1 mg varje vecka).

- **Palliativ behandling av neoplastiska sjukdomar:** Initial dos och behandlingstid är beroende av orsak och svårighetsgrad, 3-20 mg/dag. Mycket höga doser upp till 96 mg kan också användas vid palliativ behandling. För optimal dosering och minskning av antalet tabletter kan eventuellt en kombination av olika dosstyrkor användas.
- **Profylax och behandling av illamående inducerat av cytostatika och emetogen kemoterapi, som en del av antiemetisk behandling:** 8-20 mg dexametason före kemoterapi, sedan 4-16 mg/dag under dag 2 och 3.
- **Profylax och behandling av postoperativ kräkning, som en del av antiemetisk behandling:** Engångsdos på 8 mg innan operation.
- **Behandling av symtomatiskt multipelt myelom, akut lymfatisk leukemi, Hodgkins sjukdom och Non-Hodgkin-lymfom i kombination med andra läkemedel:** Den vanliga dosen är 40 mg eller 20 mg en gång dagligen.

Dosen och administreringsfrekvensen varierar med behandlingsprotokollet och den eller de tillhörande behandlingarna. Administreringen av dexametason ska följa anvisningarna för administrering av dexametason när de finns beskrivna i produktresumén till den eller de tillhörande behandlingarna. Om så inte är fallet ska lokala eller internationella protokoll och riktlinjer för behandling följas. Förskrivande läkare ska noga utvärdera vilken dos dexametason som ska användas, med hänsyn tagen till patientens tillstånd och sjukdomsstatus.

- **Behandling av covid-19:**
Vuxna: 6 mg en gång dagligen i upp till 10 dagar.

Pediatrik population: Rekommenderad dos för pediatrika patienter (ungdomar i åldern 12 år och äldre med en kroppsvikt på minst 40 kg) är 6 mg en gång dagligen i upp till 10 dagar. Behandlingstiden bör anpassas efter kliniskt svar och patientens individuella behov.

Äldre, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion: Ingen dosjustering är nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Patienter som behandlas med aktiv hemodialys kan uppvisa ökat clearance av läkemedlet via dialysatet och kan därför kräva en justering av steroiddosen.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med svår leversjukdom kan dosjustering vara nödvändig. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion kan dexametasons biologiska effekter förstärkas på grund av långsammare metabolism (förlängd plasmahalveringstid) och på grund av hypoalbuminemi (ökade plasmanivåer av obundet läkemedel), vilket också kan orsaka fler biverkningar.

Äldre

Behandlingen av äldre patienter, speciellt långtidsbehandling, måste planeras med tanke på de mer allvarliga effekterna av de vanliga biverkningarna av kortikosteroider till äldre (osteoporos, diabetes mellitus, hypertoni, nedsatt immunförsvar, psykologiska förändringar). Hos dessa patienter kan plasmakoncentrationerna av dexametason vara högre och dess utsöndring långsammare än hos yngre patienter. Som en konsekvens av detta bör dosen sänkas.

Pediatrik population

Utsöndringen av dexametason är ungefär densamma för barn och vuxna om doseringen justeras med avseende på deras kroppsarea. Dosering bör planeras med avseende på möjliga effekter på tillväxt och utveckling samt tecken på binjurebarksuppression.

Långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling av flera sjukdomstillstånd bör glukokortikoidbehandling, efter initial behandling, ändras från dexametason till prednison/prednisolon för att minska suppressionen av binjurebarkens funktion.

Utsättning av behandling

Akut binjurebarksvikt kan inträffa efter plötslig utsättning av långvarig behandling med höga doser av glukokortikoider. Glukokortikoiddosererna bör därför reduceras gradvis i sådana fall och behandlingen ska sättas ut gradvis (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Dexametason ska tas i samband med eller efter måltid för att minimera irritation i mag-tarmkanalen. Drycker som innehåller alkohol eller koffein bör undvikas.

Dexamethasone Krka finns i form av 4 mg tabletter. Tabletterna kan delas i lika stora halvor, vilket ger ytterligare en styrka på 2 mg samt underlättar för patienten att svälja tabletten.

När behandling varannan dag inte är möjlig, kan den totala dagliga dosen av glukokortikoid vanligtvis administreras som en engångsdos på morgonen. För vissa patienter kan dock uppdelade dagliga doser av glukokortikoid vara nödvändigt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Systemisk infektion, såvida inte specifik antiinfektiös behandling ges.

Magsår eller sår på tolvfingertarmen.

Vaccination med levande vaccin under behandling med höga terapeutiska doser av dexametason (och andra kortikosteroider) är kontraindicerat på grund av risken för virusinfektion (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med dexametason bör endast ges vid de allvarligaste indikationerna, och om nödvändigt bör ytterligare riktad antiinfektiös behandling administreras, vid följande sjukdomar:

- Akuta virusinfektioner (herpes zoster, herpes simplex, varicella, herpeskeratit)
- HBsAg-positiv kronisk aktiv hepatit
- Cirka 8 veckor före till 2 veckor efter vaccination med levande vacciner (se avsnitt 4.3 och 4.5)
- Systemiska mykoser och parasitoser (t.ex. nematoder)
- Poliomyelit
- Lymfadenit efter BCG vaccination
- Akuta och kroniska bakterieinfektioner
- Tuberkulos i anamnesen (risk för reaktivering). Använd endast vid samtidig tuberkulostatisk behandling.
- Känd eller misstänkt Strongyloidiasis (dvärgtrådmaskinfestation). Behandling med glukokortikoider kan leda till *Strongyloides* hyperinfektion och spridning med utbredd larvmigration.

Dessutom bör behandling med dexametason endast ges vid allvarliga indikationer och, om nödvändigt, bör ytterligare specifik behandling administreras vid:

- Gastrointestinala sår
- Allvarlig osteoporos (då kortikosteroider har en negativ effekt på kalciumbalansen)
- Svårkontrollerat högt blodtryck
- Svårkontrollerad diabetes mellitus
- Psykiska störningar (även i anamnesen)
- Trångvinkelglaukom och vidvinkelglaukom
- Hornhinnensår och skador på hornhinnan
- Allvarlig hjärtsvikt

Binjurebarksinsufficiens

Binjurebarksinsufficiens orsakad av glukokortikoidbehandling kan, beroende på dos och behandlingstid, kvarstå i flera månader och i vissa fall över ett år efter att behandlingen avslutats. Under behandling med dexametason kan en tillfällig doshöjning krävas i samband med specifika fysiska stresstillstånd (trauma, kirurgi, förlossning, etc.) . På grund av den möjliga risken vid stressande tillstånd bör en "kortisonbricka" ges patienter som genomgår långvarig behandling. Även vid långvarig binjurebarksinsufficiens efter avslutad behandling kan administrering av glukokortikoider vara nödvändig vid stresstillstånd. En akut behandlingsinducerad binjurebarksinsufficiens kan minimeras genom långsam dosreduktion fram till ett planerat utsättningsdatum.

Utsättning av behandling

Glukokortikoiddoser bör reduceras gradvis.

Följande risker bör beaktas vid uppehåll eller utsättning av långvarig behandling med glukokortikoider:

- Försämring eller återkomst av den underliggande sjukdomen, akut binjurebarksinsufficiens, kortikosteroid-utsättningssyndrom (ett "utsättningssyndrom" kan inkludera symtom som feber, muskel- och ledvärk, inflammation i nässlemhinnan (rinit), viktnedgång, kliande hud och inflammation i ögat (konjunktivit)).

Anafylaktisk reaktion

Allvarliga anafylaktiska reaktioner kan inträffa.

Tendinit

Risken för tendinit och senruptur är förhöjd hos patienter som samtidigt behandlas med glukokortikoider och fluorokinoloner.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis kan initialt försämrats i början av dexametasonbehandling.

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient uppvisar symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Långvarigt bruk av kortikosteroider kan orsaka bakre subkapsulär katarakt, glaukom med möjlig skada på synnerven samt öka risken för sekundära okulära infektioner på grund av svamp eller virus.

Kortikosteroider bör användas med försiktighet hos patienter med okulär herpes simplex på grund av möjlig korneaperforation.

Tarmperforation

På grund av risken för tarmperforation skall dexametason endast användas vid akut indikation och under lämplig övervakning vid:

- Svår ulcerös kolit med hotande perforation
- Divertikulit
- Enteroanastomos (omedelbart postoperativt)

Tecken på peritoneal irritation efter gastrointestinal perforation kan utbli hos patienter som får höga doser glukokortikoider.

Diabetes

Ett ökat behov av insulin eller orala antidiabetika skall beaktas när dexametason ges till diabetiker.

Kardiovaskulära sjukdomar

Regelbundna blodtryckskontroller är nödvändiga under behandling med dexametason, särskilt när högre doser administreras och hos patienter med svårkontrollerat högt blodtryck.

På grund av risken för försämring av tillståndet måste patienter med svår hjärtinsufficiens övervakas nog.

Bradykardi kan förekomma hos patienter som behandlas med höga doser dexametason.

Försiktighet ska vidtagas när kortikosteroider används av patienter med nyligen genomgången myokardinfarkt, eftersom myokardruptur har rapporterats.

Infektioner

Behandling med dexametason kan dölja symtom på en befintlig eller begynnande infektion och kan därmed göra det svårare att ställa diagnos. Även vid låga doser medför långtidsanvändning av dexametason en ökad risk för infektion, även av mikroorganismer som annars endast i sällsynta fall orsakar infektion (så kallade opportunistiska infektioner).

Vissa virussjukdomar (vattkoppor, mässling) kan få ett allvarligare förlopp hos patienter som behandlas med glukokortikoider.

Barn och immunsupprimerade personer utan tidigare vattkopps- eller mässlingsinfektion är särskilt i riskzonen. Om dessa personer, under tiden de behandlas med dexametason, har kontakt med personer som är infekterade med vattkoppor eller mässling skall preventiv behandling inledas om det behövs.

Covid-19

Behandling med systemiska kortikosteroider ska inte avbrytas hos patienter som redan behandlas med systemiska (orala) kortikosteroider av andra skäl (t.ex. patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom), men som inte behöver kompletterande syrgas.

Vaccination

Vaccinationer med inaktiverade vacciner är alltid möjligt. Hänsyn måste dock tas till att immunsvaret och därmed vaccinationens effekt kan påverkas av högre doser av kortikoider.

Regelbundna läkarkontroller (inklusive synkontroller med intervaller på 3 månader) rekommenderas vid långvarig behandling med dexametason.

Metabola sjukdomar

Vid höga doser bör tillräckligt intag av kalcium, natriumrestriktion samt kaliumnivåer i serum övervakas. Beroende på behandlingstiden och den använda dosen kan en negativ inverkan på kalciummetabolismen förväntas och därför rekommenderas osteoporosprofylax. Detta gäller framförallt om det finns befintliga riskfaktorer som familjär disposition, hög ålder, efter menopaus, otillräckligt intag av protein och kalcium, storrökning, hög alkoholkonsumtion, såväl som otillräcklig motion. Prevention består av tillräckligt intag av kalcium och D-vitamin samt fysisk aktivitet. Ytterligare medicinsk behandling bör övervägas vid befintlig osteoporos. Kortikosteroider bör användas med försiktighet hos patienter med migrän, eftersom kortikosteroider kan orsaka vätskeretention.

Psykologiska förändringar

Olika psykologiska förändringar kan förekomma, av vilka eufori är den vanligaste. Depression, psykotiska reaktioner och självmordstendenser kan också uppstå.

Dessa sjukdomar kan vara allvarliga. De uppträder vanligen inom några dagar eller veckor efter att behandlingen påbörjats. Det är mer troligt att de uppträder vid höga doser. De flesta av dessa besvär försvinner om dosen sänks eller behandlingen avbryts. Om dessa psykologiska förändringar inträffar kan det dock finnas behov av behandling. I vissa fall har psykiska problem inträffat när dosen sänks eller behandlingen avbryts.

Cerebralt ödem eller ökat intrakraniellt tryck

Kortikosteroider bör inte användas i samband med skallskada eftersom det inte är troligt att det gör någon nytta, eller till och med kan vara skadligt.

Feokromocytomrelaterad kris

Feokromocytomrelaterad kris, som kan vara dödlig, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider bör endast administreras till patienter med misstänkt eller identifierad feokromocytom efter övervägande av individuell risk/nytta.

Pediatrisk population

Kortikosteroider orsakar en dosberoende tillväxthämning hos spädbarn, barn och ungdomar. Detta då kortikosteroider kan orsaka tidig slutning av epifyserna, som kan vara irreversibel. Av denna anledning bör långvarig behandling med dexametason endast ges vid mycket allvarliga indikationer hos barn och tillväxthastigheten bör kontrolleras regelbundet.

För tidigt födda barn: Tillgängliga uppgifter tyder på långvarig påverkan på nervsystemets utveckling till följd av tidig behandling (<96 timmar) av för tidigt födda barn med kronisk lungsjukdom vid startdoser på 0,25 mg/kg två gånger dagligen.

Äldre

Biverkningarna vid användning av systemiska kortikosteroider kan få allvarliga konsekvenser, särskilt vid hög ålder. Detta gäller framför allt osteoporos, hypertoni, hypokalemi, diabetes, infektionskänslighet och hudatrofi. Noggrann klinisk övervakning krävs för att undvika livshotande reaktioner.

Påverkan på diagnostiskt test

Dexametason kan hämma hudreaktion vid allergitestning. Det kan även påverka nitroblå tetrazolium (NBT)-test för bakterieinfektioner och ge upphov till falska negativa resultat.

Dexamethasone Krka innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Innan Dexamethasone Krka används i kombination med något annat läkemedel måste produktresumén för det aktuella läkemedlet beaktas.

Farmakodynamiska interaktioner

Patienter som tar NSAID bör övervakas, eftersom NSAID kan öka incidensen och/eller svårighetsgraden av magsår. Acetylsalicylsyra bör användas med försiktighet i kombination med kortikosteroider vid hypoprotrombinemi.

Njurclearance av salicylater ökas av kortikosteroider. Därför kan dosen av salicylater minskas vid utsättande av steroidbehandling. Utsättande av steroidbehandling kan leda till salicylatförgiftning på grund av ökad salicylatkoncentration i serum.

Kortikosteroider minskar effekten av antidiabetika såsom insulin, sulfonylurea och metformin. Hyperglykemi och diabetisk ketoacidosis kan ibland inträffa. Därför bör diabetiker ta blod- och urintester mer frekvent i början av behandlingen.

De hypokalemiska effekterna av acetazolamid, loopdiuretika, tiaziddiuretika, kaliuretiska diuretika, amfotericin B-injektion, (gluko- och mineral-)kortikosteroider, tetrakosaktid och laxativ kommer att öka. Hypokalemi kan leda till hjärtarytmi, särskilt "torsade de pointes" och ökar toxiciteten för hjärtglykosider. Före start av kortikosteroidbehandling bör hypokalemi korrigeras och patienter bör övervakas kliniskt avseende elektrolyter och genom elektrokardiografi. Dessutom har fall rapporterats där samtidig användning av amfotericin B och hydrokortison har lett till hjärtförstoring och hjärtsvikt.

Läkemedel mot magsår: Karbenoxolon ökar risken för hypokalemi.

Klorokin, hydroxiklorokin och meflokin: Ökar risken för myopati och kardiomyopati.

Den blodtryckssänkande effekten av antihypertensiva läkemedel kan påverkas av kortikosteroider. Dosen av den blodtryckssänkande behandlingen kan behöva justeras under behandlingen med dexametason.

Talidomid: Stor försiktighet bör vidtas vid samtidig administrering av talidomid eftersom fall av toxisk epidermal nekrolys har rapporterats.

Effekten av vacciner kan minska under behandling med dexametason.

Vaccination med levande vaccin under behandling med höga terapeutiska doser av dexametason (och andra kortikosteroider) är kontraindicerat på grund av risken för virusinfektion. I detta fall bör vaccination skjutas upp till minst 3 månader efter avslutad behandling med kortikosteroider. Andra typer av immunisering under behandling med höga terapeutiska doser av kortikosteroider är farliga på grund av risken för neurologiska komplikationer, samt minskad eller utebliven antikroppstiterstegring (i jämförelse med förväntade värden) och därmed en lägre skyddande effekt. Patienter som har administrerats lägre doser av kortikosteroider lokalt (parenteralt) eller under en kort period (mindre än 2 veckor) kan dock immuniseras.

Kolinesterashämmare: Samtidig behandling med kolinesterashämmare och kortikosteroider kan leda till allvarlig muskelsvaghet hos patienter med myasthenia gravis. Om möjligt bör kolinesterashämmare sättas ut minst 24 timmar före start av kortikosteroidbehandling.

Risken för tendinit och senruptur är förhöjd hos patienter som samtidigt behandlas med glukokortikoider och fluorokinoloner.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet bör patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på dexametason:

Dexametason metaboliseras via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4).

Administrering av dexametason med inducerare av CYP3A4, så som efedrin, barbiturater, rifabutin, rifampicin, fenytoin och karbamazepin kan leda till minskade plasmakoncentrationer av dexametason så att dosen måste ökas.

Aminoglutetimid kan påskynda reduktionen av dexametason och minska dess effekt. Om nödvändigt bör dexametasonsdosen justeras.

Gallsyrabindande resiner, så som kolestyramin, kan minska absorptionen av dexametason.

Topikala gastrointestinala läkemedel, antacida och aktivt kol: Minskad resorption av glukokortikoider har beskrivits vid samtidig administrering av prednisolon och dexametason. Därför bör administreringen av glukokortikoider och topikala gastrointestinala läkemedel, antacida samt aktivt kol förskjutas (med ett intervall på minst två timmar).

Administrering av dexametason med inhibitorer av CYP3A4, så som azolantimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol), hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) och makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin) kan leda till ökade plasmakoncentrationer och minskat clearance av dexametason. Om nödvändigt bör dexametasonsdosen sänkas.

Ketokonazol kan öka plasmakoncentrationerna av dexametason genom hämning av CYP3A4 men kan också hämma kortikosteroidsyntesen i binjuren och därigenom orsaka njurinsufficiens vid utsättande av kortikosteroidbehandling.

Östrogener, inklusive orala preventivmedel, kan hämma metabolismen av vissa kortikosteroider och därigenom öka deras effekt.

Effekter av dexametason på andra läkemedel:

Dexametason är en måttlig inducerare av CYP3A4. Administrering av dexametason med substanser som metaboliseras via CYP3A4 kan leda till förhöjt clearance och sänkta plasmakoncentrationer av dessa substanser.

Tuberkulostatika: Minskade plasmakoncentrationer av isoniazid har observerats vid samtidig användning av prednisolon. Patienter som tar isoniazid bör övervakas noggrant.

Ciclosporin: Samtidig administrering av ciclosporin och kortikosteroider kan leda till en ökad effekt av båda substanserna. Det föreligger en ökad risk för krampfall.

Prazikvantel: Reducerade plasmakoncentrationer av prazikvantel ger upphov till risk för behandlingssvikt på grund av den ökade levermetabolismen av dexametason.

Orala antikoagulantia (kumarin): Samtidig kortikosteroidbehandling kan antingen förstärka eller försämra effekten av orala antikoagulantia. Vid höga doser eller vid behandling i mer än 10 dagar finns det en risk för blödning specifik för kortikosteroidbehandling (matsmältningskanalens slemhinnor, sköra blodkärl). Patienter som använder kortikosteroider i kombination med orala antikoagulantia bör övervakas noggrant (kontroller på dag 8, därefter varannan vecka under behandling och efter behandlingens slut).

Atropin och andra antikolinergika: Ökning av intraokulärt tryck kan observeras vid samtidig administrering av dexametason.

Icke-depolariserande muskelrelaxerande medel: Muskelrelaxeringen kan bli förlängd.

Somatotropin: Effekten av tillväxthormonet kan minska.

Protirelin: Reducerad TSH-ökning kan observeras vid administrering av protirelin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dexametason passerar placentan. Administrering av kortikosteroider till dräktiga djur kan orsaka abnormaliteter i fosterutvecklingen inklusive gomspalt, intrauterin tillväxthämning och påverkan på hjärntillväxt och hjärnans utveckling. Det finns inga bevis för att kortikosteroider ökar incidensen medfödda missbildningar, såsom läpp- eller gomspalt hos människa (se avsnitt 5.3). Långvarig eller upprepad behandling med kortikosteroider under graviditeten ökar risken för intrauterin tillväxthämning. Hos nyfödda som har exponerats för kortikosteroider före födseln föreligger en ökad risk för binjurebarksinsufficiens, som under normala omständigheter genomgår spontan regression efter födseln, och som sällan är av klinisk betydelse. Dexametason bör endast förskrivas under graviditet, särskilt under den första trimestern, om fördelarna överväger riskerna för mor och barn.

Amning

Glukokortikoider utsöndras i bröstmjölken. Det finns inte tillräckligt med information om dexametason utsöndras i bröstmjölken. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Spädbarn med mödrar som tar höga doser av systemiska kortikosteroider under längre perioder kan ha en viss grad av binjurebarkssuppression.

Beslut om att avbryta amningen eller avsluta/avstå från behandling med dexametason ska göras efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet samt fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Dexametason minskar testosteronbiosyntesen och endogen ACTH-utsöndring, vilket påverkar spermatogenesis och menstruationscykeln.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts. Dexametason kan orsaka förvirring, hallucinationer, yrsel, somnolens, utmattning, synkope och dimsyn (se avsnitt 4.8). Vid påverkan ska patienterna instrueras att inte framföra fordon, använda maskiner eller utföra riskfyllda uppgifter medan de behandlas med dexametason.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Incidensen av förväntade biverkningar korrelerar med substansens relativa potens, dosering, tidpunkt för administrering och behandlingens varaktighet. Vid kortvarig behandling i enlighet med dosrekommendationerna och noggrann övervakning av patienterna är risken för biverkningar låg.

De vanliga biverkningarna vid kortvarig dexametasonbehandling (dagar/veckor) inkluderar viktökning, psykiska störningar, glukosintolerans och övergående binjurebarksinsufficiens. Långvarig dexametasonbehandling (månader/år) orsakar vanligen central fetma, ömtålig hud, muskelatrofi, osteoporos, tillväxthämning och långvarig binjurebarksinsufficiens (se även avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Tabellista över biverkningar

	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Ökad mottaglighet för, eller försämring av, (latenta) infektioner* (inklusive septikemi, tuberkulos, ögoninfektioner, vattkoppor, mässling, svamp- och virusinfektioner) med maskering av kliniska symtom, opportunistiska infektioner
Blodet och lymfsystemet	Leukocytos, lymfopeni, eosinopeni, polycytemi, onormal koagulation
Immune system disorders	Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi, immunsuppression (se även "Infektioner och parasitära sjukdomar")
Endokrina systemet	Hämning av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln och induktion av Cushings syndrom (typiska symtom: månformat ansikte, plethora, fetma på överkroppen), sekundär binjurebarks- och hypofysinsufficiens* (särskilt vid stress, såsom trauma eller kirurgi), tillväxthämning hos spädbarn, barn och ungdom, oregelbunden menstruation och amenorré, hirsutism
Metabolism och nutrition	Viktökning, negativ protein- och kalciumbalans*, ökad aptit, natrium- och vätskeretention*, kaliumförlust* (försiktighet: arytmier), hypokalemisk alkalos, manifestation av latent diabetes mellitus, nedsatt kolhydrattolerans med ökat behov av ökad dos vid antidiabetisk behandling*, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi
Psykiska störningar*	Psykologiskt beroende, depression, insomni, försämring av schizofreni, psykiska störningar, från eufori till manifest psykos
Centrala och perifera nervsystemet	Förhöjt intrakraniellt tryck med papillödem hos barn (pseudotumor cerebri) vanligen efter utsättning av behandlingen; manifestation av en latent epilepsi, ökad

	predisponering för att utveckla anfall vid manifest epilepsi, vertigo, huvudvärk
Ögon	Förhöjt intraokulärt tryck, glaukom*, papillödem, katarakt*, främst med bakre subkapsulär grumling, atrofi av kornea och sklera, ökad förekomst av virus-, svamp- och bakterieinfektioner i ögat, försämring av symtom i samband med hornhinnesår*, dimsyn (se även avsnitt 4.4)
Hjärtat	Hjärtmuskelruptur efter nyligen inträffad myokardinfarkt, kongestiv hjärtsvikt hos predisponerade patienter, hjärtsvikt*
Blodkärll	Hypertoni, vaskulit, ökad arteroskleros och risk för trombos/tromboembolism (ökad koagulationsbenägenhet i blod kan leda till tromboemboliska komplikationer)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hicka
Magtarmkanalen	Dyspepsi, uppspänd buk*, magsår med perforation och blödning, akut pankreatit, ulcerös esofagit, esofageal kandidos, flatulens, illamående, kräkning
Hud och subkutan vävnad	Hypertrikos, hudatrofi, telangiektasi, striae, erytem, steroidakne, petekier, ekkymos, allergisk dermatit, urtikaria, angioneurotisktödem, tunt hår, pigmentstörningar, ökad kapillär skörhet, perioral dermatit, hyperhidros, tendens att få blåmärken
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Prematur slutning av epifyserna, osteoporos, frakturer på ryggrad och rörben, aseptisk nekros av femur- och humerushuvudena, senruptur*, proximal myopati, muskelsvaghet, förlust av muskelmassa
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Minskat svar på vaccination och hudtest. Fördröjd sårsläkning, obehag, sjukdomskänsla, steroidutsättningssyndrom: alltför snabb minskning i doseringen av kortikosteroider efter en långvarig behandling kan leda till akut binjurebarksinsufficiens, hypotoni och dödsfall. Ett utsättningssyndrom kan uppträda med feber, myalgi, artralgi, rinit, konjunktivit, smärtsamma kliande hudknölar och viktnedgång.

*se även avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Binjurebarksinsufficiens

Binjurebarksinsufficiens orsakad av glukokortikoidbehandling kan, beroende på dos och behandlingstid, kvarstå i flera månader och i vissa fall över ett år efter att behandlingen avslutats (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Psykologiska förändringar

Olika psykologiska förändringar kan förekomma, av vilka eufori är den vanligaste. Depression, psykotiska reaktioner och självmordstendenser kan också uppstå. Dessa sjukdomar kan vara allvarliga. De uppträder vanligen inom några dagar eller veckor efter att behandlingen påbörjats. Det är mer troligt att de uppträder vid höga doser. De flesta av dessa besvär försvinner om dosen sänks eller behandlingen avbryts (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Infektioner

Behandling med dexametason kan dölja symtom på en befintlig eller begynnande infektion och kan därmed göra det svårare att ställa diagnos. Detta kan leda till en ökad risk för infektion (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Tarmperforation

Kortikosteroider kan associeras med en ökad risk för kolonperforation vid svår ulcerös kolit med hotande perforation, divertikulit och enteroanastomos (omedelbart postoperativt). Tecken på peritoneal irritation efter gastrointestinal perforation kan utbli hos patienter som får höga doser glukokortikoider (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Kardiovaskulära sjukdomar

Bradykardi, försämring av svår hjärtinsufficiens och svårigheter att kontrollera högt blodtryck kan förekomma. Försiktighet krävs när kortikosteroider används av patienter med nyligen genomgången myokardinfarkt, eftersom myokardruptur har rapporterats (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Pediatrik population

Kortikosteroider orsakar en dosberoende tillväxthämning hos spädbarn, barn och ungdomar. Detta då kortikosteroider kan orsaka tidig slutning av epifyserna, som kan vara irreversibel (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Äldre

Biverkningarna vid användning av systemiska kortikosteroider kan få allvarliga konsekvenser, särskilt vid hög ålder. Detta gäller framför allt osteoporos, hypertoni, hypokalemi, diabetes, infektionskänslighet och hudatrofi (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Rapporter om akut toxicitet och/eller dödsfall efter överdosering av glukokortikoider är sällsynta. Överdoser eller långvarig användning kan förvärra biverkningarna av glukokortikoider.

Behandling

Det finns ingen antidot. Behandlingen bör vara symtomatisk och stödjande med nedtrappning eller, om möjligt, långsam utsättning av dexametason-dosen. Behandling är förmodligen ej indicerad för reaktioner orsakade av kronisk förgiftning, såvida inte patienten lider av ett tillstånd som skulle göra personen särskilt känslig för negativa effekter av kortikosteroider. I detta fall bör ventrikeltömning utföras och symtomatisk behandling sättas in vid behov. Anafylaktiska reaktioner och överkänslighetsreaktioner kan behandlas med epinefrin (adrenalin), konstgjord andning med positivt tryck och aminofyllin. Patienten skall hållas varm och lugn. Den biologiska halveringstiden för dexametason i plasma är cirka 190 minuter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: kortikosteroider för systemiskt bruk, glukokortikoider, ATC-kod: H02AB02.

Verkningsmekanism

Dexametason är en mycket potent och långverkande glukokortikoid med försumbara natriumretinerande egenskaper, och lämpar sig därför särskilt väl för patienter med hjärtsvikt och hypertoni.

Dexametason har antiinflammatorisk, antiallergisk, antipyretisk och immunsuppressiv effekt.

Ekvivalenta doser av vissa kortikosteroider i mg:

Dexametason	0,75
Kortisol	20
Hydrokortison	25
Prednison	5
Prednisolon	5
Metyprednisolon	4
Triamcinolon	4
Betametason	0,75

Dexametason har en biologisk halveringstid på 36-54 timmar och lämpar sig därför vid tillstånd där det krävs en kontinuerlig glukokortikoideffekt.

RECOVERY-studien (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY)¹ är en prövarinitierad, individuellt randomiserad, kontrollerad, öppen, adaptiv plattformsstudie för att utvärdera effekten av möjliga behandlingar för sjukhusinlagda covid-19-patienter. Studien utfördes på 176 sjukhus i Storbritannien. 6425 patienter randomiserades och fick endera dexametason (2104 patienter) eller enbart standardbehandling (4321 patienter). 89 % av patienterna hade laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion. Vid randomisering erhöll 16 % av patienterna invasiv mekanisk ventilation eller extrakorporeal membransyresättning (ECMO), 60 % fick enbart syrgasbehandling (med eller utan icke-invasiv ventilatorbehandling) och 24 % fick ingen av behandlingarna ovan.

Patienternas medelålder var 66,1+/-15,7 år. 36 % av patienterna var kvinnor. 24 % av patienterna hade en historik av diabetes, 27 % av hjärtsjukdom, 21 % av kronisk lungsjukdom.

Primär endpoint

Dödligheten vid 28 dagar var signifikant lägre i dexametasongruppen jämfört med gruppen som fick standardbehandling, dödsfall rapporterades hos 482 av 2104 patienter (22,9 %) jämfört med hos 1110 av 4321 patienter (25,7 %) (frekvenskvot, 0,83; 95 % konfidensintervall [KI], 0,75 till 0,93; p<0,001).

I dexametasongruppen var incidensen av dödsfall lägre än hos gruppen som fick standardbehandling för de patienter i dexametasongruppen som fick invasiv mekanisk ventilation (29,3 % vs. 41,4 %; frekvenskvot, 0,64; 95 % KI, 0,51 till 0,81) samt hos de som fick syrgasbehandling utan invasiv mekanisk ventilation) (23,3 % vs. 26,2 %; frekvenskvot, 0,82; 95 % KI, 0,72 till 0,94).

Det sågs ingen tydlig effekt av dexametason hos patienter som inte fick något respiratoriskt stöd vid randomisering (17,8 % vs. 14,0 %; frekvenskvot, 1,19; 95 % KI, 0,91 till 1,55).

Sekundära endpoints

Patienterna i dexametasongruppen hade kortare sjukhusinläggning än de i gruppen som fick standardbehandling (median, 12 dagar vs. 13 dagar) samt större sannolikhet att vara vid liv och skrivas ut inom 28 dagar (frekvenskvot, 1,10; 95 % KI, 1,03 till 1,17).

I linje med den primära endpointen sågs den största effekten på utskrivning inom 28 dagar hos patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering (frekvenskvot, 1,48; 95 % KI 1,16, 1,90), följt av patienter som fick enbart syrgasbehandling (frekvenskvot, 1,15; 95 % KI 1,06-1,24). Hos patienter som inte fick syrgasbehandling sågs ingen fördelaktig effekt (frekvenskvot, 0,96; 95 % KI 0,85-1,08).

¹ www.recoverytrial.net

Resultat	Dexametason (n = 2104)	Standardbehandling (n = 4321)	Frekvens- eller riskkvot (95 % KI) *
	antal/totalt antal patienter (%)		
Primärt resultat			
Dödlighet vid 28 dagar	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundära resultat			
Utskrivning från sjukhus inom 28 dagar	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invasiv mekanisk ventilation eller död†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invasiv mekanisk ventilation	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Död	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

* Frekvenskvoten har åldersjusterats avseende resultat för 28-dagarsmortaliteten samt sjukhusutskrivning. Riskkvoten har åldersjusterats avseende resultat för behandling med Invasiv mekanisk ventilation eller död samt dess undergrupper.

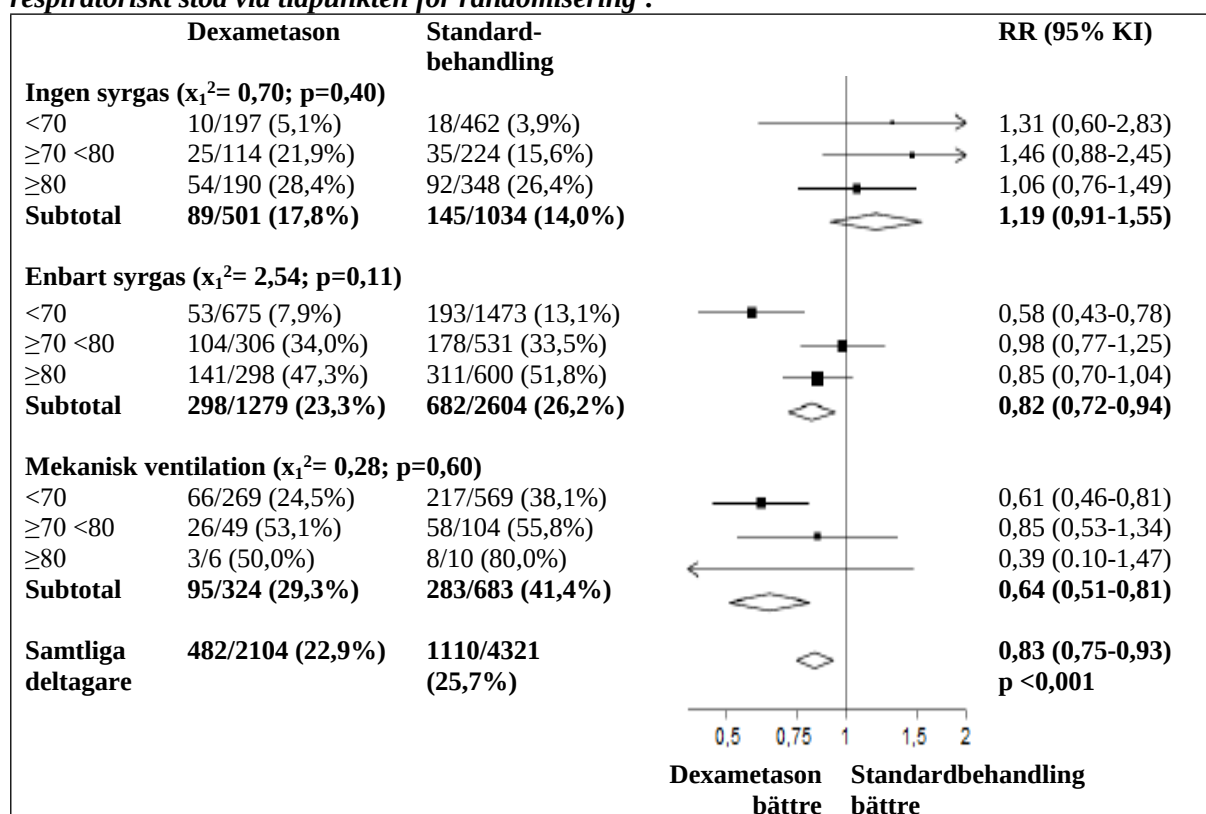
† Patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering är exkluderade från denna kategori.

Säkerhet

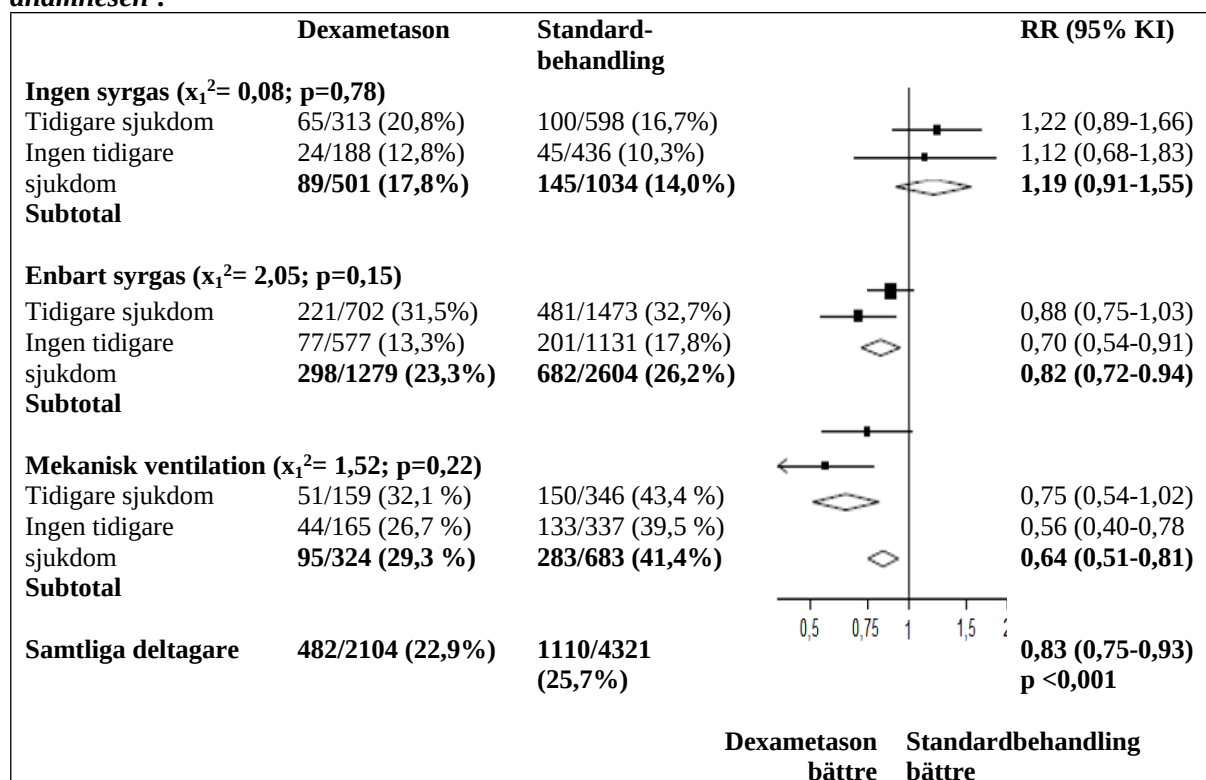
Fyra allvarliga biverkningar (Serious Adverse Events (SAEs)) var relaterade till studiebehandlingen: två allvarliga biverkningar avseende hyperglykemi, en allvarlig biverkning avseende steroidinducerad psykos, och en allvarlig biverkning avseende blödning från övre mag-tarmkanalen. Samtliga biverkningar upphörde.

Undergruppanalyser

Effekten av administrering av DEXAMETASON på 28-dagarsmortaliteten, fördelat på ålder samt respiratoriskt stöd vid tidpunkten för randomisering².



Effekten av administrering av DEXAMETASON på 28-dagarsmortaliteten, fördelat på respiratoriskt stöd vid tidpunkten för randomisering samt förekomst av kronisk sjukdom i anamnesen².



² (källa: 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 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Dexametason absorberas väl när det ges oralt; maxnivåerna i plasma nås mellan 1 och 2 timmar efter intag och uppvisar stora interindividuella variationer. Den genomsnittliga halveringstiden i plasma är $3,6 \pm 0,9$ h. Dexametason binds (till cirka 77 %) till plasmaproteiner, i huvudsak albumin.

Proteinbindningen av dexametason förblir, till skillnad från kortisol, praktiskt taget oförändrad med ökande steroidkoncentrationer. Kortikosteroider distribueras snabbt till alla vävnader i kroppen. De passerar placentan och kan utsöndras i små mängder i bröstmjölks.

Metabolism

Dexametason metaboliseras främst i levern men även i njuren.

Eliminering

Dexametason och dess metaboliter utsöndras i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier har visat att glukokortikoider ökar incidensen för gomspalt, spontana aborter och intrauterin tillväxthämning. I vissa fall var dessa avvikelser kombinerade med defekter på det centrala nervsystemet och hjärtat. Hos primater observerades mindre kraniella skelettanomaliteter. Dessa effekter observerades efter användning av höga doser dexametason.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Stärkelse, pregelatiniserad, majs
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 10, 20, 30, 100, 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1 och 100 x 1 tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

55621

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-12-07

Datum för förnyat godkännande: 2022-10-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-17