

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dexamethasone Orifarm 4 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 4 mg dexametason.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 70 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit till benvit, rund, platt tablett, graverad med siffran "4" på ena sidan. Tablettens diameter är 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Hjärnödem eller ökat intrakraniellt tryck till följd av hjärntumör.
- Vid behandling av bröstcancer, cancer i äggstockar, prostata eller testiklar när kortikosteroidernas effekt är önskvärd.
- Profylax mot kräkning inducerat av kemoterapi med emetisk effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen bör titreras efter det individuella behandlingssvaret och efter sjukdomens svårighetsgrad. För att minimera biverkningarna bör lägsta möjliga dos som ger effekt användas. Startdosen varierar mellan 0,5 och 8 mg dagligen, beroende på vilket sjukdomstillstånd som behandlas. Vid allvarligare sjukdomstillstånd kan det krävas doser över 8 mg. Startdosen kan behållas eller justeras tills patienten svarar tillfredsställande.

Hjärnödem eller ökat intrakraniellt tryck till följd av hjärntumör: Vid svåra fall av hjärnödem eller ökat intrakraniellt tryck till följd av hjärntumör ges glukokortikoider vanligen intravenöst och vid förbättring görs övergång till oral behandling med 4-16 mg dexametason dagligen. I lindrigare fall är 2-8 mg administrerat oralt tillräckligt.

Vid behandling av bröstcancer, cancer i äggstockar, prostata eller testiklar: Initialdosen är i allmänhet 8-16 mg. Underhållsdosen är 4-12 mg.

Profylax mot kräkning inducerat av kemoterapi med emetisk effekt: För profylax och terapi av cytostatika inducerad kräkning ges 8 mg oralt dagen före planerade cytostatikabehandlingen; vid början av behandlingen ges 8-12 mg iv, sedan ges 16-24 mg oralt dagligen i totalt 2 dagar.

Nedsatt njurfunktion: Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion: Dosjustering kan vara nödvändig hos patienter med allvarlig leversjukdom (se avsnitt 5.2).

För doser som inte kan uppnås med en 4 mg tablett finns andra tabletter som innehåller dexametason tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Patienten bör informeras om att dosen bör ökas vid feber och stress.

Utsättning av dosen bör ske successivt efter en längre tids behandling. Användningen av kortikosteroider undertrycker den endogena utsöndringen av kortikotropin (ACTH) från den främre hypofysen vilket resulterar i binjurebarksatrofi. Hastigt utsättande kan därför leda till akut binjurebarksinsufficiens. Efter höga doser eller långvarig behandling bör utsättning av kortikosteroider därför endast ske genom nedtrappning av dosen.

Infektioner och vaccinationer

Största försiktighet bör vidtas vid infektioner och kausal behandling bör initieras.

Kortikosteroider i höga doser kan interferera med aktiv immunisering. Om vaccinering med levande vaccin gjorts kort före start av behandling med dexametason bör dexametason ges under noggrann övervakning. Levande vaccin bör inte ges under eller efter behandling med dexametason.

Användning av dexametason vid aktiv tuberkulos bör begränsas till fall med fulminant eller disseminerad tuberkulos där kortikosteroider administreras i samband med en lämplig antituberkulosbehandling. Om behandling med kortikosteroider är indicerad hos patienter med latent tuberkulos eller tuberkulinreaktivitet är noggrann övervakning nödvändig på grund av risken för reaktivering av sjukdomen. Vid långtidsbehandling med kortikosteroider bör dessa patienter få antibiotikaproylax.

Diabetes

För patienter med diabetes kan ökad insulindos bli nödvändig vid behandling med kortikosteroider.

Hjärnödem eller ökat intrakraniellt tryck

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

Sjukdomar i mag-tarmkanalen

Steroider bör användas med försiktighet vid fall av ospecifik ulcerös kolit, om det kan finnas perforering, abcesser eller annan pyrogen infektion, diverkultit, intestinala anastomoser, aktiv eller latent magsår. Tecken på peritoneal irritation efter gastrointestinal perforation hos patienter som får höga doser kortikosteroider kan vara minimal eller obefintlig.

Okulära sjukdomar

Långvarigt bruk av kortikosteroider kan ge bakre subkapsulär katarakt, glaukom med möjlig skada på synnerven och kan 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.

Osteoporos

Kortikosteroider bör användas med försiktighet hos patienter med osteoporos eftersom kortikosteroider har negativ effekt på kalcium-balansen.

Kaliumbalans och kaliumsparande diuretika

Genomsnittliga och stora doser av kortison eller hydrokortison kan orsaka förhöjning av blodtryck, retention av salt och vatten och ökad utsöndring av kalium. Dessa effekter uppkommer mer sällan med syntetiska derivat förutom vid användning av stora doser. Saltfattig diet och kaliumsupplement kan bli nödvändigt. Alla kortikosteroider ökar utsöndringen av kalcium.

När kortikosteroider ges samtidigt som kaliumsparande diuretika bör patienterna övervakas noggrant med avseende på utveckling av hypokalemi.

Myokardruptur efter nyligen inträffad myokardinfarkt

Rapporter i litteratur pekar på ett tydligt samband mellan användningen av kortikosteroider och ruptur i den fria väggen i vänster kammare efter en nyligen inträffad myokardinfarkt. Därför måste kortikosteroider användas med stor försiktighet hos dessa patienter.

Salicylates

Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling med salicylater, speciellt hos patienter med hypoprotrombinemi.

Om salicylater ges samtidigt med långtidsbehandling med kortikosteroider bör en reducering av kortikosteroiddosen endast ske med stor försiktighet annars riskeras salicylatintoxikation.

Patienter bör förvarnas om att potentiellt allvarliga psykiska biverkningar kan uppkomma i samband med systemiska steroider (se avsnitt 4.8).

Kortikosteroider bör användas med försiktighet hos patienter med hjärtinsufficiens, njurinsufficiens, hypertoni och migrän eftersom kortikosteroider kan orsaka vätskeretention.

Efter marknadsintroduktion har tumörlyssyndrom rapporterats hos patienter med hematologiska maligniteter efter användning av dexametason ensamt eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Patienter med hög risk för tumörlyssyndrom, t ex patienter med hög celldelningsfrekvens, stor tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel ska följas upp noga och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Pediatrisk population

Tillväxt och utveckling hos barn ska noga övervakas eftersom kortikosteroider kan orsaka tidig slutning av epifyserna.

För tidigt födda: Tillgängliga data tyder på långsiktig påverkan på nervsystemets utveckling som biverkning efter tidig behandling (<96 timmar) av för tidigt födda barn med kronisk lungsjukdom vid startdoser på 0,25 mg/kg två gånger dagligen.

Hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med dexametason kan kräva dosanpassning;

Fenobarbital, fenytoin, karbamazepin

Fenobarbital (som även är en metabolit till primidon), fenytoin och karbamazepin var för sig och i kombination inducerar metabolismen av hydrokortison, prednisolon och metylprednisolon (visat på barn med astma) med ökat dosbehov som följd. Interaktionen gäller sannolikt för hela gruppen glukokortikoider. Fenytoin inducerar metabolism av dexametason och gör därigenom dexametasonestet otillförlitligt. Samtidigt inducerar dexametason metabolismen av fenytoin med sänkta plasmahalter som följd.

Itrakonazol

Itrakonazol minskar clearance av intravenöst administrerat dexametason med 68% genom att inhibera CYP 3A4.

Rifampicin

Rifampicin inducerar den mikrosomala oxidationen av glukokortikoider (hydrokortison, prednisolon, metylprednisolon). Detta medför ett ökat steroidbehov under behandling med rifampicin och ett minskat steroidbehov efter sådan behandling.

Primidon

Dexametason interagerar även med primidon vilket kan medföra minskad effekt av dexametason.

Salicylater

Kortikosteroider ökar clearance av salicylater, vilket ger en reduktion av plasma-clearance. Om salicylater ges samtidigt med långtidsbehandling med kortikosteroider ökar risken för gastrointestinala blödningar.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive produkter som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, patienten ska då övervakas för systemiska biverkningar av kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Administrering av kortikosteroider till dräktiga djur kan orsaka missbildningar i fostrets utveckling, inklusive gomspalt, intrauterin tillväxtretardation och effekter på hjärnans tillväxt och utveckling. Det finns inga tecken på att kortikosteroider leder till ökad förekomst av medfödda missbildningar, såsom gom-/läpp-spalt hos människa (se även avsnitt 5.3.). Reducerad placenta- och födelsevikt har bekräftats vid långtidsbehandling hos människa och djur.

Dessutom föreligger risk för binjurebarksuppression hos det nyfödda barnet vid långtidsbehandling. Under graviditet bör därför kortikosteroider ges först efter särskilt övervägande.

Amning

Dexametason passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger.

Fertilitet

Steroider kan öka eller minska motiliteten och antalet spermatozoer hos vissa patienter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dexametason har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

För detta preparat finns inte modern klinisk dokumentation som kan tjäna som underlag för bedömning

av biverkningsfrekvens. Frånsett substitutionsterapi innebär kortikosteroidbehandling alltid en överdosering jämfört med fysiologiska tillståndet. Önskad effekt av farmakologiska doser av kortikosteroider är en naturlig följd av den uttalade kortikoida effekten. Ogynnsamma effekter beror på dosens storlek, doseringsintervall, behandlingstidens längd och individuell känslighet.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad med användning av följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Vanliga	Ökad infektionsbenägenhet.
Immunsystemet	
Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner.
Endokrina systemet	
Vanliga	Adrenal suppression, Cushingliknande symtom, tillväxthämning hos barn, Diabetes mellitus.
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	Hypokalemi, natriumretention.
Ingen känd frekvens	Vätskeretention, hypokalemisk alkalos.
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Psykiska störningar alltifrån eufori, sömnlöshet, förändringar av stämningsläget, depression till psykoser.
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta	Ökat intrakraniellt tryck.
Ingen känd frekvens	Yrsel, huvudvärk.
Ögon	
Mindre vanliga	Ökat intraokulärt tryck, glaukom, bakre katarakt, exoftalmi.
Ingen känd frekvens	Korioretinopati, dimsyn.
Hjärtat	
Mindre vanliga	Hjärtinkompensation.
Ingen känd frekvens	Myokardruptur efter nyligen inträffad myokardinfarkt.
Blodkärl	
Mindre vanliga	Trombos, hypertoni.
Ingen känd frekvens	Embolism.
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga	Gastointestinala besvär som t ex illamående, peptiskt magsår.
Ingen känd frekvens	Blödande perforation av tunntarmen, ulcerativ esofagit, pankreatit, bukdistension.
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Acne, hirsutism.
Mindre vanliga	Hudatrofi, försämrad sårhäkning, suppression av hudtester, hudreaktioner såsom allergisk dermatit, urtikaria, angioneurotiskt ödem.
Ingen känd frekvens	Petekier, erytem, ekkymoser, ökad svettning.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Muskelatrofi, osteoporos.
Sällsynta	Aseptisk bennekros, senruptur.
Ingen känd frekvens	Proximal myopati, frakturer på kotor och rörben, spasmer.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	

Ingen känd frekvens	Menstruationsstörningar.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Ödem, ökad aptit.
Ingen känd frekvens	Sjukdomskänsla.
Undersökningar	
Vanliga	Negativ kvävebalans.
Mindre vanliga	Viktökning.
Ingen känd frekvens	Nedsatt kolhydrattolerans.

Incidensen av förutsägbara oönskade biverkningar, inklusive hämning av hypotalamus-hypofysbinjureaxeln (orsakar inhibering av ACTH och kortisol), korrelerar med behandlingens varaktighet, dosering och tidpunkt för administrering.

Diabetes mellitus kan förvärras och latent diabetes kan bli manifest.

Infektionsförsvaret kan inhiberas och därigenom ökar dispositionen för infektioner. Infektioner kan aktiveras t ex tuberkulos.

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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet och symtom: Akut toxicitet, även med mycket höga doser, utgör i allmänhet inget kliniskt problem. En akut överdosering kan möjligen aggraveras preexisterande sjukdomstillstånd såsom ulcus, elektrolytrubbningar, infektioner och ödem. De flesta reaktionerna är neuropsykiatriska, men kramper och anafylaxi har observerats. Upprepade stora doser metylprednisolon har gett levernekros och amyloidos. Bradyarytmier, ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd observerades vid intravenös tillförsel av stora doser av metylprednisolon och dexametason.

Behandling: Krävs i regel inte. Om det är befogat kan man utföra en ventrikelsköljning och ge medicinskt kol, i övrig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoid, ATC-kod: H02AB02

Dexamethasone Orifarm innehåller dexametason, en syntetisk kortikosteroid med huvudsakligen glukokortikoid effekt. Substansen har antiallergisk, antiinflammatorisk och immunosuppressiv effekt.

Följande ekvivalenta dosmängder underlättar en övergång till dexametason från andra glukokortikoider:

Milligram för milligram är dexametason ungefärligen ekvivalent med betametason, 4–6 gånger mer potent än metylprednisolon och triamcinolon, 6–8 gånger mer potent än prednison och prednisolon, 25–30 gånger mer potent än hydrokortison och cirka 35 gånger mer potent än kortison.

Inverkan på elektrolytbalansen är obetydlig med praktiskt taget ingen natrium- och vätskeretention. Den hypofysdämpande effekten är hög.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Dexametason absorberas snabbt och i hög grad från mag-tarmkanalen (80%). Maximal plasmakoncentration uppnås efter 1-2 timmar.

Distribution

Dexametason är bundet till plasmaproteiner till 77%, framför allt albumin. Distributionsvolymen är ca 0,75 l/kg.

Metabolism

Dexametason metaboliseras huvudsakligen i levern men även i njurarna.

Eliminering

Halveringstiden i plasma för dexametason är 3,5–4,5 timmar. Halveringstiden för den antiinflammatoriska effekten är 36-54 timmar.

Dexametason och dess metaboliter utsöndras i urinen. Efter oral administrering utsöndras ca 30% av den totala dosen i urin som oförändrat dexametason.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Hos patienter med leversjukdom är clearance för dexametason minskad beroende på en minskad metabolism i levern, å andra sidan är clearance högre hos patienter med njursvikt p.g.a. accelererad metabolism.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier observerades gomsplatt hos råttor, möss, hamstrar, kaniner, hundar och primater; inte hos hästar och får. I vissa fall kombinerades dessa avvikelser med defekter i centrala nervsystemet och i hjärtat. Hos primater sågs effekter i hjärnan efter exponering. Dessutom kan intrauterin tillväxt fördröjas. Alla dessa effekter observerades vid höga doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)
Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita blister av PVC/PVDC90/Aluminium, förpackade i kartonger.
Förpackningsstorlekar: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62594

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-01-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-01-24