

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Dexamethasone Zentiva 0,5 mg tablett innehåller 0,5 mg dexametason.
Varje Dexamethasone Zentiva 1 mg tablett innehåller 1 mg dexametason.
Varje Dexamethasone Zentiva 4 mg tablett innehåller 4 mg dexametason.

Hjälpämne med känd effekt

Varje Dexamethasone Zentiva 0,5 mg tablett innehåller 137 mg laktos (som monohydrat).
Varje Dexamethasone Zentiva 1 mg tablett innehåller 137 mg laktos (som monohydrat).
Varje Dexamethasone Zentiva 4 mg tablett innehåller 134 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Dexamethasone Zentiva 0,5 mg tablett: vit till benvit, rund, plan tablett med fasade kanter med diameter cirka 8 mm, märkt med DX på ena sidan och 500 på den andra sidan.

Dexamethasone Zentiva 1 mg tablett: vit till benvit, rund, plan tablett med fasade kanter med diameter cirka 8 mm, märkt med DX på ena sidan och 1 på den andra sidan.

Dexamethasone Zentiva 4 mg tablett: vit till benvit, rund, plan tablett med fasade kanter med diameter cirka 8 mm, märkt med DX på ena sidan och 4 på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dexamethasone Zentiva 0,5 mg, 1 mg, 4 mg tabletter är indicerade vid:

- cerebralt ödem orsakad av hjärntumör, neurokirurgiskt ingrepp, bakteriell meningit, hjärnabscess.
- svår akut astmaattack
- initial behandling av omfattande, svåra och akuta hudsjukdomar vilka svarar på glukokortikoider, t.ex. erythrodermi, pemfigus vulgaris eller akut eksem.
- initial oral behandling av autoimmuna sjukdomar såsom systemisk lupus erythematosus, särskilt visceral former.
- svår progressiv utveckling av aktiv reumatoid artrit, t.ex. snabbt förlöpande destruktiva former och/eller extraartikulära manifestationer.
- svåra infektionssjukdomar med toxiska tillstånd (t.ex. tuberkulos, tyfus, brucellos), enbart som samtidig behandling med antiinfektiva medel.
- palliativ terapi av maligna tumörer.
- behandling av coronavirussjukdom 2019 (COVID-19) hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre med en kroppsvikt på minst 40 kg) som behöver kompletterande syrebehandling.

Dessutom är Dexamethasone Zentiva 0,5 mg 1 mg tabletter indicerade vid:

- medfött adrenogenitalt syndrom hos vuxna.

Dessutom är Dexamethasone Zentiva 1 mg, 4 mg tabletter indicerade vid:

- profylax och behandling av postoperativa eller cytostatikainducerade kräkningar, som en del av antiemetisk behandling

4.2 Dosering och administreringsätt

Beroende på den underliggande sjukdomen, kliniska symtom och respons på terapi kan dosen reduceras i olika takt och behandlingen avbrytas eller patienten justeras till lägsta möjliga underhållsdos, om nödvändigt under kontroll av binjurens regleringssystem.

I princip bör dosen och behandlingens varaktighet hållas så hög eller lång som nödvändigt, men samtidigt så låg eller kort som möjligt. Eventuell minskning av dosen av detta läkemedel kommer att göras i gradvisa steg.

Om långtidsbehandling bedöms nödvändig efter initial behandling, byt till prednison/prednisolon, eftersom detta resulterar i mindre binjurebarksuppression (se avsnitt 4.4).

Dosering

Dexamethasone Zentiva 0.5 mg, 1 mg, 4 mg tabletter:

Dosens mängd beror på sjukdomens typ och svårighetsgrad och den individuella patientens svar på behandlingen. Generellt används relativt höga initialdoser som måste vara betydligt högre vid akuta svåra förlopp än vid kroniska sjukdomar.

Valet av lämplig dosstyrka beror på mängden av initialdosen och antalet doser som ska fördelas under dagen.

Om inte annat föreskrivs, gäller följande doseringsrekommendationer:

- Cerebralt ödem:
Initialdos beroende på orsak och svårighetsgrad 8-10 mg (upp till 80 mg) i.v., därefter 16-24 mg (upp till 48 mg)/dag oralt, uppdelat på 3-4 (upp till 6) enskilda doser över 4-8 dagar. Långvarig administrering i lägre dos av Dexamethasone Zentiva kan vara nödvändig under strålbehandling och vid konservativ behandling av inoperabla hjärntumörer.
- Cerebralt ödem efter bakteriell meningit
0,15 mg/kg kroppsvikt, var 6:e timme under 4 dagar.
Barn: 0,4 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme under 2 dagar, med start före första antibiotikabehandlingen.
- Svår akut astmaattack
Vuxna: 8-20 mg, därefter vid behov, 8 mg var 4:e timme.
Barn: 0,15-0,3 mg/kg kroppsvikt.
- Akuta hudsjukdomar
Beroende på sjukdomens art och omfattning är den dagliga dosen 8-40 mg, i vissa fall upp till 100 mg. Fortsatt sedan behandlingen med minskande doser.
- Aktiv fas av systemiska reumatiska sjukdomar:
Systemisk lupus erythematosus, 6-16 mg/dag.

- Aktiv reumatoid artrit med svår progressiv förlopp
t.ex. snabbt förlöpande destruktiva former och/eller extraartikulära manifestationer: 6-12 mg dagligen.
- Svåra infektionssjukdomar med toxiska tillstånd (t.ex. tuberkulos, tyfoidfeber)
4-20 mg dagligen under några dagar, endast tillsammans med lämplig anti-infektiv terapi.
- Palliativ behandling av maligna tumörer
Initialt 8-16 mg/dag, för längre behandling 4-12 mg/dag.
- För behandling av Covid-19
Vuxna patienter: 6 mg, intravenöst eller oralt, en gång dagligen i upp till 10 dagar.
Pediatrik population: Rekommenderad dos för pediatrika patienter (ungdomar i åldern 12 år och äldre) är 6 mg, intravenöst eller oralt, 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.

Dessutom, för Dexamethasone Zentiva 0.5 mg, 1 mg tabletter:

- Medfött adrenogenitalt syndrom hos vuxna.
0,25 - 0,75 mg dagligen, taget som engångsdos. Vid behov, ytterligare administrering av en mineralkortikoid (fludrokortison). Om det inte är möjligt att dosera med Dexamethasone Zentiva använd ett annat läkemedel med dexametason som finns på marknaden. Vid särskild fysisk stress (t.ex. trauma, operation), interkurrenta infektioner etc., kan en dosökning med 2 till 3 gånger och vid extrem stress (t.ex. förlossning) upp till 10 gånger vara nödvändig.

Dessutom, för Dexamethasone Zentiva 1 mg, 4 mg tabletter:

- Profylax och terapi av cytostatikainducerad kräkning i samband med antiemetiska behandlingsplaner 10-20 mg innan kemoterapi påbörjas, sedan 4-8 mg 2 till 3 gånger dagligen i 1-3 dagar (måttligt emetogen kemoterapi) eller upp till 6 dagar (mycket emetogen kemoterapi) vid behov.
- Profylax och behandling av postoperativ kräkning
Engångsdos på 8-20 mg innan operation
Barn från 2 års ålder och uppåt: 0,15-0,5 mg/kg kroppsvikt (max. 16 mg).

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas hela med eller efter en måltid och tas med mycket vätska. Under behandlingen ska den dagliga dosen administreras som en engångsdos på morgonen om möjligt (dygnsterapi). Hos patienter som kräver högdosbehandling på grund av sin sjukdom krävs dock ofta flera dagliga doser för att uppnå maximal effekt.

Särskilda populationer

Vid hypotyreoidism eller levercirros kan jämförelsevis låga doser vara tillräckliga eller så kan dosreduktion vara nödvändig.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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 Dexamethasone Zentiva 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 med Dexamethasone Zentiva. Även vid långvarig binjurebarksinsufficiens efter avslutad behandling kan administrering av glukokortikoider vara nödvändig vid stresstillstånd (t.ex. tuberkulos, tyfoidfeber). En akut behandlingsinducerad binjurebarksinsufficiens kan minimeras genom långsam dosreduktion fram till ett planerat utsättningsdatum.

Infektioner och vaccinationer

På grund av immunsuppression kan behandling med Dexamethasone Zentiva leda till en ökad risk för bakterie-, virus-, parasitiska, opportunistiska och svampinfektioner. Symtom på en befintlig eller utvecklande infektion kan maskeras, vilket försvårar diagnosen. Latenta infektioner, såsom tuberkulos eller hepatit B, kan återaktiveras.

Specifika virussjukdomar (vattkoppor, mässling) kan bli allvarliga hos patienter som behandlas med kortikosteroider. Denna risk finns särskilt hos patienter med ett försvagat immunförsvar (immunsupprimerade patienter) och som ej haft vattkoppor eller mässlingsinfektion. Om dessa patienter har kontakt med personer med mässling eller vattkoppor under behandling med Dexamethasone Zentiva ska förebyggande behandling initieras vid behov.

Vaccinering med avdödat vaccin är generellt möjligt. Det bör observeras att kortikosteroider i höga doser kan försämra immunsvaret och därmed vaccinationen

Behandling med systemiska kortikosteroider ska inte avbrytas för patienter som redan behandlas med systemiska (orala) kortikosteroider av andra skäl (t.ex. patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom) men som inte behöver extra syrgas.

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

- akuta virusinfektioner (hepatit B, herpes zoster, herpes simplex, vattkoppor, herpeskeratit)
- HBsAg-positiv kronisk-aktiv hepatit
- cirka 8 veckor före och upp till 2 veckor efter vaccination med levande vacciner
- systemiska mykoser och parasitsjukdomar (t.ex. nematoder)
- hos patienter med misstänkt eller bekräftad dvärgtrådmaskinfektion (strongyloidiasis), kan behandling med glukokortikoider leda till aktivering och massspridning av parasiter
- poliomyelit
- lymfadenit efter BCG-vaccination
- akuta och kroniska bakterieinfektioner
- om patienten tidigare behandlats för tuberkulos ska läkemedlet endast användas i kombination med tuberkulosbehandling.

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

- gastrointestinala sår
- osteoporos
- allvarlig hjärtsvikt
- svårkontrollerad hypertoni
- svårkontrollerad diabetes mellitus
- psykiatrisk sjukdom (inklusive tidigare anamnes av tillståndet), inklusive självmordstendenser. Neurologisk eller psykiatrisk övervakning rekommenderas.
- smal- och vidvinkelglaukom. Oftalmologisk övervakning och samtidig behandling rekommenderas.
- sår på hornhinnan och skador på hornhinnan. Oftalmologisk övervakning och samtidig behandling rekommenderas.

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 en lämplig utvärdering av risk/nytta balansen.

Synrubbing

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

Tarmperforation

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

- svår ulcerös kolit med risk för perforation, detta kan inträffa utan peritoneal irritation.
- divertikulit.
- enteroanastomos (omedelbart efter operation).

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

Diabetes

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

Andra tillstånd:

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

Patienter med svår hjärtsvikt måste övervakas noggrant, eftersom det finns en risk för försämring.

Det finns en risk för bradykardi om höga doser av dexametason används.

Svåra anafylaktiska reaktioner kan också förekomma.

Risken för senrelaterade symtom, tendinit och senbristningar ökar när fluorokinolon och glukokortikoider administreras tillsammans.

Befintlig myasthenia gravis kan försämrats under behandling med Dexamethasone Zentiva.

Långtidsbehandling med Dexamethasone Zentiva kräver regelbunden medicinsk övervakning (inklusive oftalmologisk uppföljning var 3:e månad).

Vid höga doser bör patienterna övervakas för att säkerställa tillräckligt intag av kalium och minskat intag av natrium, och kaliumnivåerna bör också 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.

När långvarig behandling med glukokortikoider avslutas eller avbryts bör man beakta risken för försämring eller återfall av underliggande sjukdom, akut binjurebarksvikt och kortisonabstinens.

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

Prematura nyfödda

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.

Under tillväxtfasen hos barn bör Dexamethasone Zentiva endast administreras efter bedömning av nytta och risker.

Behandlingen bör vara tidsbegränsad eller alternerande vid långtidsbehandling.

Äldre population

På grund av den ökade risken för osteoporos hos äldre patienter ska nytta-riskförhållandet noggrant övervägas vid administrering av Dexamethasone Zentiva.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller laktos. 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 ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Östrogener (t.ex. ovulationshämmare)

Halveringstiden för glukokortikoider kan förlängas. Detta innebär att kortikoideffekten kan öka.

Antacida

Samtidig administrering av aluminium eller magnesiumhydroxid kan minska absorptionen av glukokortikoider och orsaka en minskning av Dexamethasone Zentivas verkningsgrad. Därför bör dessa läkemedel tas med minst 2 timmars mellanrum.

Läkemedel som inducerar CYP3A4, såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater och primidon

Effekten av kortikoiden kan minska.

CYP3A-hämmare (inklusive ketokonazol, itraconazol, ritonavir och kobicistat)

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.

Efedrin

Efedrin kan påskynda glukokortikoidmetabolismen och därmed minska glukokortikosteroidernas effekt.

Hjärtglykosider

Glykosidernas effekt kan förstärkas till följd av kaliumbrist.

Saluretika/laxermedel

Utsöndringen av kalium kan intensifieras.

Antidiabetesmedel

Den blodsockersänkande effekten kan minska.

Kumarinderivat

Effekten av kumarinantikoagulantia kan antingen försämrats eller förstärkas. Samtidig administrering kan kräva att dosen av antikoagulantia justeras.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), acetylsalicylsyra och andra salicylater

Risken för mag-tarmsår och blödning kan ökas.

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel

Muskelavslappning kan förlängas.

Atropin, andra antikolinergika

Vid samtidig användning kan det uppstå ytterligare ökning av det intraokulära trycket.

Prazikvantel

Glukokortikoider kan orsaka en minskning av prazikvantelnivåer i blodet.

Klorokin, hydroxyklorokin, meflokin

Det finns ökad risk för myopati och kardiomyopati.

Somatropin

Effekten av somatropin kan minska vid långvarig behandling.

Protirelin

Reducerad TSH-ökning kan observeras vid administrering av protirelin.

Immunsuppressiva substanser

Ökad känslighet för infektioner och eventuell försämring eller manifestering av latenta infektioner. Dessutom ökar nivån av cyklosporin i blodet och även risken för cerebrala anfall ökar.

Fluorokinoloner

Fluorokinoloner kan öka risken för senproblem.

Inverkan på undersökningsmetoder

Hudreaktioner vid allergitest kan undertryckas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dexametason passerar placentan. Under graviditet, särskilt under den första trimestern, ska dexametason endast ges efter bedömning av nytta och risker.

Fosteravvikelser kan inte uteslutas vid långvarig användning av glukokortikoider under graviditet.

Administrering av kortikosteroider till dräktiga djur kan orsaka abnormaliteter i fosterutvecklingen inklusive gomsplatt, intrauterin tillväxthämning och påverkan på hjärntillväxt och hjärnans utveckling. Det finns inga bevis för att kortikosteroider ökar incidensen medfödda missbildningar, såsom läpp- eller gomsplatt hos människa (se avsnitt 5.3).

Om modern behandlas med glukokortikoider i slutet av graviditeten finns en risk för atrofi av binjurebarken hos fostret vilket kan kräva ersättningsbehandling hos det nyfödda barnet.

Amning

Dexametason utsöndras i bröstmjölk. Inga fall av skada på nyfödda har rapporterats.

Trots detta bör nödvändigheten av att använda detta läkemedel under amningsperioden bedömas noggrant. Om höga doser av läkemedlet krävs för att behandla sjukdom, bör barnet avvänjas. Kontakta din läkare omedelbart.

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.

4.8 Biverkningar

Hormonersättningsterapi:

Låg risk för biverkningar om rekommenderade doser följs.

Farmakoterapi:

Följande biverkningar kan förekomma, vilka i hög grad beror på dosen och behandlingens längd och vars frekvens därför inte kan anges.

Infektioner och infestationer

Maskering av infektioner, manifestation, försämring eller reaktivering av infektioner (bakterie-, virus-, svamp-, parasit- och opportunistiska infektioner), aktivering av strongyloidiasis (se avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet

Måttlig leukocytos, lymfopeni, eosinopeni och polycytemi.

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner (t.ex. läkemedelsinducerat exantem), allvarliga anafylaktiska reaktioner, såsom arytmier, bronkospasmer, högt blodtryck eller hypotoni, cirkulationskollaps, hjärtstillestånd, försvagning av immunsystemet.

Endokrina systemet

Cushings syndrom (typiska symtom: månansikte, bukfetma och överflöd), binjuresuppression (se avsnitt 4.4).

Metabolism och nutrition

Natriumretention med ödem, ökad utsöndring av kalium (som kan leda till arytmier), viktökning, minskad glukostolerans, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi, ökad aptit.

Psykiska störningar

Depressioner, irritation, eufori, ökad drift, psykoser, mani, hallucinationer, påverkad labilitet, ångestkänslor, sömnstörningar, självmordstendenser.

Centrala och perifera nervsystemet

Cerebral pseudotumör, manifestation av latent epilepsi, ökning av sannolikheten för anfall vid uppvisad epilepsi.

Ögon

Katarakt, i synnerhet med senare subkapsulär opacitet, glaukom, förvärring av symtom vid hornhinnesar, ökad risk för virus-, svamp- och bakterieinfektioner i ögat, förvärring av bakteriell inflammation i hornhinnan, ptos, mydriasis, kemos, iatrogen skleral perforering, korioretinopati, dimsyn (se även avsnitt 4.4).

Blodkär

Hypertension, ökad risk för åderförkalkning och trombos, vaskulit (även som abstinenssyndrom efter långvarig behandling) och ökad kapillärbräcklighet.

Magtarmkanalen

Mag-tarmsår, mag-tarmblödningar, pankreatit, magbesvär.

Hud och subkutan vävnad

Striae rubrae, atrofi, teleangiectasi, petekier, ekkymoser, hypertrikos, steroidakne, rosacealiknande (perioral) dermatit, förändringar i hudpigmentering.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Myopati, muskelatrofi och svaghet, osteoporos (dosberoende, kan även uppstå efter korttidsbehandlingar), aseptisk bennekros, senrelaterade symtom, tendinit, senrupturer, epidural lipomatos, tillväxthämning hos barn.

Notera: En alltför snabb minskning av dosen efter långvarig behandling kan orsaka symtom som muskel- och ledvärk.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Störningar i könshormonsekretion (orsakar oregelbunden menstruation samt amenorré, hirsutism, impotens).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Fördröjd sårläkning

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Akuta förgiftningar med dexametason har aldrig rapporterats. Vid kronisk överdosering förväntas intensifierade biverkningar (se avsnitt 4.8), särskilt i förhållande till det endokrina systemet, metabolism och elektrolytbalans.

Behandling

Det finns ingen känd antidot mot dexametason.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Dexametason är en monofluorerad glukokortikoid med uttalade antiallergiska, antiinflammatoriska och membranstabiliserande egenskaper och effekter på kolhydrat-, protein- och fettmetabolismen.

Dexametason har ungefär 7,5 gånger större glukokortikoideffekt än prednisolon och prednison, och dess effekt är 30 gånger mer potent än hydrokortison; det finns inga mineralokortikoideffekter.

Den biologiska effekten av glukokortikoider såsom dexametason härrör från aktivering av

transkriptionen av kortikosteroidkänsliga gener. De antiinflammatoriska, immunsuppressiva och antiproliferativa effekterna framkallas bland andra mekanismer genom minskad bildning, frisättning och aktivitet av inflammatoriska mediatorer och genom hämning av de specifika funktionerna och migrationen av inflammatoriska celler. Dessutom förhindras eventuellt effekten av sensibiliserade T-lymfocyter och makrofager på målceller av kortikosteroider.

Om långvarig kortikoidmedicinering är nödvändig måste den möjliga induktionen av övergående binjurinsufficiens beaktas. Hämning av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln beror delvis på enskilda faktorer.

Behandling av Covid-19

RECOVERY-studien (Randomised Evaluation of COVID-19 therapy)¹ är en prövarinitierad, individuellt randomiserad, kontrollerad, öppen, adaptiv plattformsstudie för att utvärdera effekterna av potentiella behandlingar hos patienter som är inlagda på sjukhus med COVID-19.

Studien genomfördes vid 176 sjukhusorganisationer i Storbritannien.

6425 patienter randomiserades för att få antingen dexametason (2104 patienter) eller enbart vanlig vård (4321 patienter). 89 % av patienterna hade laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion.

Vid randomiseringen fick 16 % av patienterna respiratorbehandling eller extrakorporeal membranoxygenering (ECMO), 60 % fick endast syre (med eller utan icke-invasiv ventilation) och 24 % fick inget av dessa.

Medelåldern för patienterna var 66,1 +/- 15,7 år. 36 % av patienterna var kvinnor. 24 % av patienterna hade diabetes i anamnesen, 27 % hjärtsjukdom och 21 % hade kronisk lungsjukdom.

Primärt effektmått

Dödligheten efter 28 dagar var signifikant lägre i dexametason-gruppen än i gruppen som fick vanlig vård. Dödsfall rapporterades för 482 av 2104 patienter (22,9 %) respektive 1110 av 4321 patienter (25,7 %) (frekvens 0,83; 95 % konfidensintervall [KI] 0,75 till 0,93; $p < 0,001$).

I dexametason-gruppen var dödligheten lägre än i gruppen som fick vanlig vård hos patienter som fick respiratorbehandling (29,3 % jämfört med 41,4 %; frekvens 0,64; 95 % KI 0,51 till 0,81) och hos de som fick kompletterande syre utan respirator (23,3 % jämfört med 26,2 %; frekvens 0,82; 95 % KI 0,72 till 0,94).

Det fanns ingen tydlig effekt av dexametason bland patienter som inte fick andningsstöd vid randomisering (17,8 % jämfört med 14,0 %; frekvens 1,19; 95 % KI 0,91 till 1,55).

Sekundära effektmått

Patienterna i dexametason-gruppen hade en kortare sjukhusvistelse än de i gruppen som fick vanlig vård (median 12 dagar jämfört med 13 dagar) och en större sannolikhet för att skrivas ut vid liv inom 28 dagar (frekvens 1,10; 95 % KI 1,03 till 1,17).

I linje med det primära effektmåttet sågs den största effekten avseende utskrivning inom 28 dagar bland patienter som fick respiratorbehandling vid randomisering (frekvens 1,48; 95 % KI 1,16, 1,90), följt av endast syre (frekvens 1,15; 95 % KI 1,06-1,24) och utan fördelaktig effekt hos patienter som inte fick syre (frekvens 0,96; 95 % KI 0,85-1,08).

Resultat	Dexametason (N = 2104)	Vanlig vård (N = 4 321) nr / totalt nr av patienter (%)	Ränta eller riskkvot (95 % KI) *
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)

* Frekvenskvoter har justerats för ålder med avseende på utfall av 28-dagars dödlighet och utskrivning från sjukhus. Riskförhållandena har justerats för ålder med avseende på resultatet av mottagande av invasiv mekanisk ventilation eller dödsfall och dess delkomponenter.

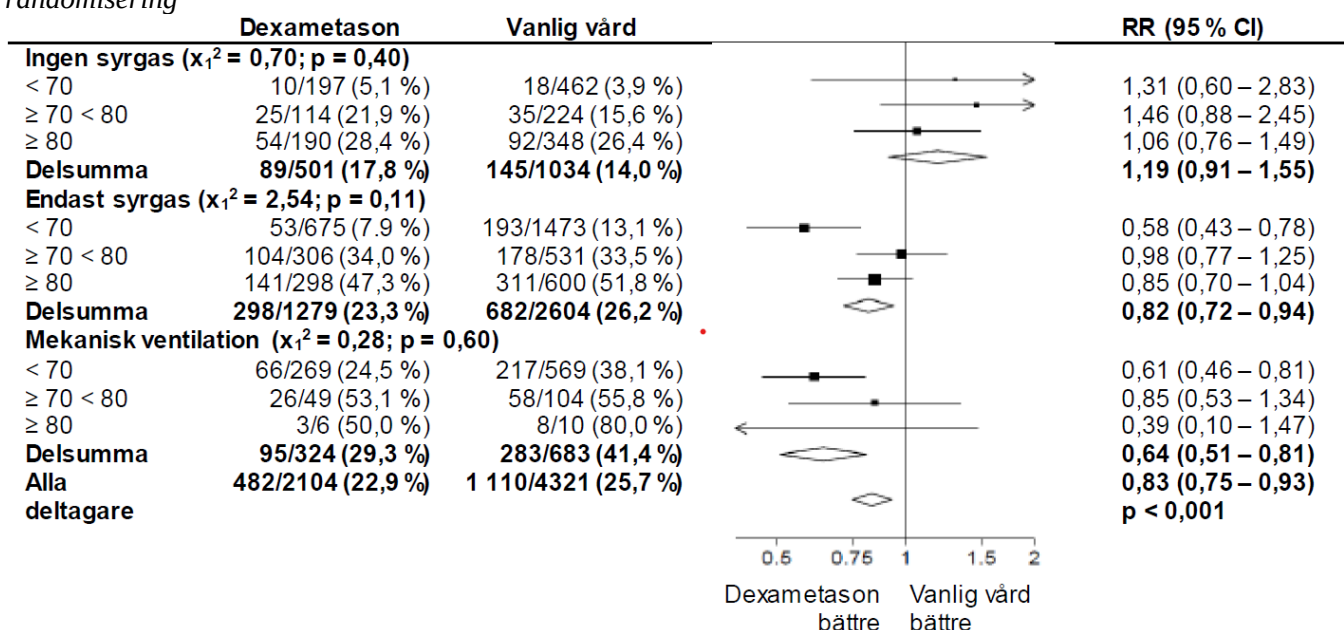
⑤ Undantagna från denna kategori är patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering.

Säkerhet

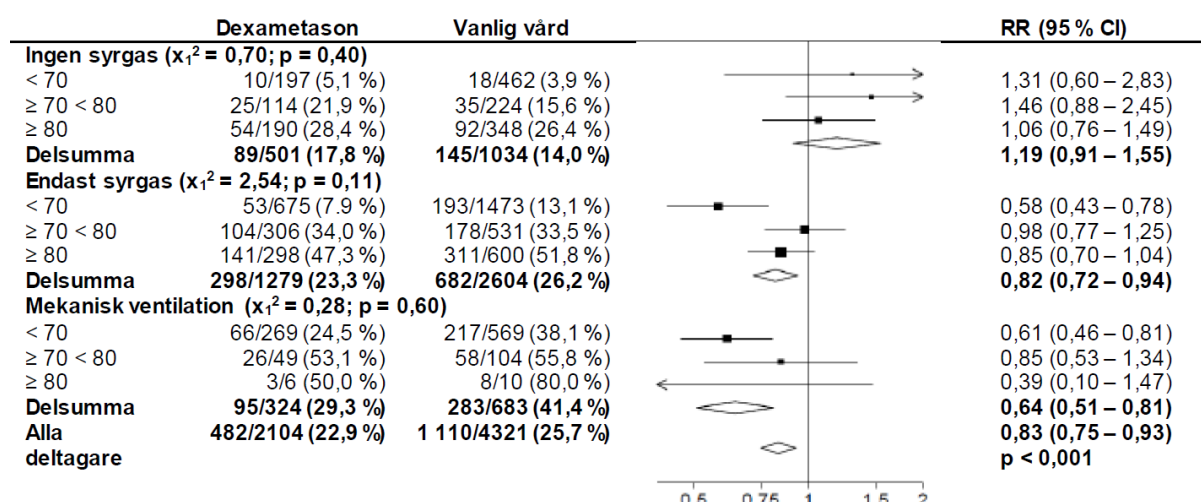
Det förekom fyra allvarliga biverkningar relaterade till behandlingarna i studien: två i form av hyperglykemi, en i form av steroidinducerad psykos och en i form av en övre gastrointestinal blödning. Alla biverkningar är åtgärdade.

Subgruppsanalyser

Effekter av allokering till dexametason på 28-dagars dödlighet, efter ålder och andningshjälp vid randomisering²



Effekter av allokering till dexametason på 28-dagars dödlighet, för andningsstöd vid randomisering och tidigare kronisk sjukdom³



¹ www.recoverytrial.net

^{2,3} (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

Dexametason absorberas snabbt och nästan fullständigt i magen och tunntarmen efter oral administrering. Biotillgänglighet efter oral administrering är 80 % till 90 %. Högsta plasmakoncentration uppnås 1–2 timmar efter administrering. Dexametason binder till plasmaalbumin på ett dosberoende sätt.

Vid höga doser cirkulerar större delen i blodplasma och vid hypoalbuminemi ökar andelen kortikoid som inte är bunden till proteiner.

(Serum-)eliminationshalveringstiden för dexametason hos vuxna är i genomsnitt cirka 250 minuter (+ 80 minuter). På grund av dess långa biologiska halveringstid på över 36 timmar kan dexametason leda till ackumulering och överdosering om det administreras kontinuerligt varje dag.

Utsöndringen sker till stor del i njurarna i form av fri dexametasonalkohol. En viss metabolism äger rum och metaboliterna utsöndras huvudsakligen som glukuronater eller sulfater, likaledes till stor del genom njurarna. Störningar i njurfunktionen påverkar inte eliminering av dexametason väsentligen. Å andra sidan förlängs eliminationshalveringstiden vid allvarlig leversjukdom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet:

LD50 för dexametason hos möss inom de första 7 dagarna efter en enkel oral administrering är 16 g/kg kroppsvikt och hos råttor 3 g/kg kroppsvikt. Efter en enkel subkutan administrering är LD50 mer än 700 mg/kg kroppsvikt hos möss och ungefär 120 mg/kg kroppsvikt hos råttor inom de första 7 dagarna. Vid observation under 21 dagar minskar dessa nivåer till lägre intervall vilket tolkas som ett resultat av en svår infektion orsakad av hormonrelaterad immunsuppression.

Kronisk toxicitet:

Det finns inga data som tyder på kronisk toxicitet hos människor eller djur. Kortikoidrelaterade förgiftningssymtom är inte kända. Långtidsbehandling med doser över 1,5 mg/dag förväntas ge signifikanta biverkningar (se avsnitt 4.8).

Mutagenes och tumörgenererande potential:

Tillgängliga data för glukokortikoider visar inga kliniskt relevanta genotoxiska egenskaper.

Reproduktionstoxikologi:

I djurstudier observerades gomsplatt hos råttor, möss, hamstrar, kaniner, hundar och primater, men inte hos hästar eller får. I vissa fall var dessa avvikelser förknippade med defekter i centrala nervsystemet och hjärtat. Hos primater sågs effekter i hjärnan efter exponering. Dessutom kan intrauterin tillväxt vara fördröjd. Alla dessa effekter har observerats vid höga doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat (E572)
kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E 551)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Dexamethasone Zentiva 0,5 mg:
2 år

Dexamethasone Zentiva 1 mg, 4 mg:
3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackad i vita, ogenomskinliga Alu/PVC/PVDC blister.

Förpackningsstorlek: 10, 20, 30, 50, 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg: 62587

1 mg: 62588

4 mg: 62590

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-10-11

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-11