

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeqmelit 4 mg kalvo, suussa hajoava

Zeqmelit 6 mg kalvo, suussa hajoava

Zeqmelit 8 mg kalvo, suussa hajoava

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Zeqmelit 4 mg kalvo, suussa hajoava

Yksi suussa hajoava kalvo sisältää 4 mg deksametasonia.

Zeqmelit 6 mg kalvo, suussa hajoava

Yksi suussa hajoava kalvo sisältää 6 mg deksametasonia.

Zeqmelit 8 mg kalvo, suussa hajoava

Yksi suussa hajoava kalvo sisältää 8 mg deksametasonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvo, suussa hajoava

Zeqmelit 4 mg kalvo, suussa hajoava

Valkoinen tai vaaleankeltainen, läpikuultava, suorakulmion muotoinen kalvo, jonka mitat ovat 20 mm × 17 mm.

Zeqmelit 6 mg kalvo, suussa hajoava

Valkoinen tai vaaleankeltainen, läpikuultava, suorakulmion muotoinen kalvo, jonka mitat ovat 20 mm × 25 mm.

Zeqmelit 8 mg kalvo, suussa hajoava

Valkoinen tai vaaleankeltainen, läpikuultava, suorakulmion muotoinen kalvo, jonka mitat ovat 20 mm × 33 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tilat, jotka edellyttävät anti-inflammatorista hoitoa ja immunosuppressanttihoitoa, kuten:

- aivokasvainten, aivoleikkauksen ja aivopaiseen aiheuttaman aivoturvotuksen hoito
- akuutin vaikea-asteisen astman hoito
- vaikea-asteisten akuuttien ihosairauksien alkuvaiheen hoito
- autoimmunisairauksien alkuvaiheen hoito
- aktiivisen nivelreuman hoito
- sytostaattisten lääkeaineiden aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito antiemeettisten hoito-ohjelmien osana
- ahtauttava kurkunpääntulehdus
- allergiset reaktiot, mukaan lukien akuutit allergiset reaktiot

- koronaviruksen aiheuttaman taudin (COVID-19) hoito aikuisilla ja nuorilla potilailla (vähintään 12-vuotiailla, joiden paino on vähintään 40 kg), jotka tarvitsevat lisähappihoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tarvittava annos riippuu sairauden vaikeusasteesta ja potilaan yksilöllisestä hoitovasteesta. Aluksi annetaan yleensä suurempia annoksia. Annos on yleensä suurempi akuuttien vaikea-asteisten sairauksien hoidon aikana kuin kroonisten sairauksien hoidon aikana. Kun sairaus on hallinnassa, lääkärin on arvioitava potilas säännöllisesti ja annosta on vähennettävä asteittain pienimpään tehokkaaseen annokseen (ks. kohta 4.4).

Annosta valittaessa on myös huomioitava tämänhetkiset sairauden hoito-ohjeet.

Aikuiset

Suosittelun annos:

- aivoturvotus: aloitusannokseksi suositellaan 4–8 mg vuorokaudessa. Hätätilanteissa suositellaan suurempia 16–24 mg:n vuorokausiannoksia. Leikkaukseen soveltumattomien aivokasvainten standardihoidon lisäksi annettavan sädehoidon aikana voidaan tarvita pieniä deksametasonin ylläpitoannoksia.
- akuutti vaikea-asteinen astma: 16 mg vuorokaudessa enintään kahden vuorokauden ajan
- vaikea-asteiset akuutit ihosairaudet: 8–40 mg vuorokaudessa riippuen sairauden tyypistä ja kestosta, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain
- aktiivisessa vaiheessa olevat autoimmuunisairaudet, esim. systeeminen lupus erythematosus: 6–16 mg vuorokaudessa
- nivelreuma: 4 mg deksametasonia voidaan antaa perinteisillä reumalääkkeillä (DMARD-lääkkeillä) toteutettavaa hoitoa aloitettaessa tai sitä muutettaessa. Oireiden äkillisen pahenemisen yhteydessä on käytettävä pienintä mahdollista annosta mahdollisimman lyhyen aikaa. Hoitoa jatketaan enintään kolme kuukautta.
- sytotoksisten lääkeaineiden aikaansaaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito: yksi 10–20 mg:n annos ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Akuutin pahoinvoinnin ja oksentelun yhteydessä: 4–20 mg, solunsalpaajahoidon emeettisestä riskistä riippuen. Viiveellä tulevan pahoinvoinnin ja oksentelun yhteydessä: 8 mg, 1–2 kertaa vuorokaudessa 2–4 vuorokauden ajan, riippuen käytettävän solunsalpaajahoidon emeettisestä riskistä.
- allergiset reaktiot, mukaan lukien akuutit allergiset reaktiot: alkuun 4–10 mg, minkä jälkeen annosta pienennetään asteittain. Enimmäiskerta-annos on 12 mg.
- Covid-19:n hoitoon: 6 mg kerran vuorokaudessa enintään 10 vuorokauden ajan.

Pediatriset potilaat

Zeqmelit-valmistetta suositellaan vain yli 3 kuukauden ikäisille ja yli 7 kg:n painoisille lapsille. Enimmäiskerta-annos on 16 mg.

- akuutti vaikea-asteinen astma: 0,6 mg/kg (enintään 16 mg vuorokaudessa) enintään kahden vuorokauden ajan
- ahtauttava kurkunpäättulehdus: lievä tai keskivaikea kurkunpäättulehdus: 0,15–0,6 mg/kg kertaannoksena, joka voidaan tarvittaessa toistaa kertaalleen 24–48 tunnin jälkeen. Vaikea-asteisessa

kurkunpää tulehduksessa suositellaan 0,6 mg/kg:n annosta yhdistelmähoitona muiden hoitovaihtoehtojen kanssa.

- allergiset reaktiot, mukaan lukien akuutit allergiset reaktiot: 0,15–0,6 mg/kg.

<u>Paino</u> \ <u>Annos</u>	<u>0,15 mg/kg</u>	<u>0,3 mg/kg</u>	<u>0,6 mg/kg</u>
<u>7 kg</u>	-	-	4 mg
<u>10 kg</u>	-	-	6 mg
<u>13 kg</u>	-	4 mg	8 mg
<u>20 kg</u>	-	6 mg	12 mg
<u>27 kg</u>	4 mg	8 mg	16 mg (enimmäisannos)

Jos tarvittavaa vahvuutta, painon ja annoksen perusteella laskettuna, ei ole saatavilla, vahvuus pyöristetään ylös- tai alaspäin lähimpään saatavilla olevaan vahvuuteen tai lähimpään saatavilla olevaan vahvuuksien yhdistelmään.

Covid-19:n hoito

Suosittelun annos pediatrialle potilaille (vähintään 12-vuotiaille nuorille) on 6 mg kerran vuorokaudessa enintään 10 vuorokauden ajan. Hoidon kesto määräytyy kliinisen vasteen ja potilaan yksilöllisten tarpeiden perusteella.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. Kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Zeqmelit suussa hajoava kalvo on otettava kustakin annospussista seuraavalla tavalla:

- Älä leikkaa annospussia.
- Avaa vain repimismärkin kohdalta.
- Revi auki hitaasti.
- Tarkista, että kalvo on vahingoittumaton.
- Älä leikkaa tai revi kalvoja pienempiin palasiin.
- Käytä vain vahingoittumattomia kalvoja.

Suun on oltava tyhjä Zeqmelit-valmistetta annettaessa. Aseta yksi kalvo kerrallaan kielen päälle kuivilla sormilla. Kalvo hajoaa nopeasti suussa ja se niellään sen jälkeen suoraan, ilman vettä. Jos potilaan suu on kuiva, ennen Zeqmelit-valmisteen antoa voidaan ottaa vesikulaus.

Jos tarvitaan suuria deksametasonin annoksia (yli 48 mg vuorokaudessa), tällöin on harkittava toista antomuotoa, esim. laskimoon antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Lisämunuaiskuoren vajaatoiminta

Jos tarvitaan pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa, tilapäisen lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan aikaansaamisen riski on otettava huomioon. Pitkäkestoisesta vaikutusajasta johtuen toistuva anto voi johtaa pysyvään lisämunuaiskuoren vajaatoimintaan ja lopulta atrofiaan.

Tietyissä fyysisen rasituksen tilanteissa (esim. kuumekohtaukset, onnettomuudet, leikkaukset,

synnytykset) päivittäisen glukokortikoidiannoksen tilapäinen suurentaminen voi olla tarpeen.

Annoksesta ja hoidon kestosta riippuen glukokortikoidien aikaansaama lisämunuaiskuoren vajaatoiminta voi kestää muutamia kuukausia ja yksittäisissä tapauksissa yli yhden vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta voidaan minimoida asteittaisella, suunnitellulla annoksen pienentämisellä.

Infektiot ja rokotukset

Immunosuppressiosta johtuen deksametasonihoito voi lisätä bakteeri-, virus-, sieni- tai parasiitti-infektioiden sekä opportunististen infektioiden riskiä. Ilmeisten tai kehittymässä olevien infektioiden oireet voivat peittyä, mikä hankaloittaa diagnoosin tekemistä. Latentit infektiot, mukaan lukien tuberkuloosi tai B-hepatiitti, voivat aktivoitua uudelleen.

Seuraavissa tilanteissa on kiinnitettävä erityistä huomiota:

- akuutit ja krooniset bakteeri-infektiot: näissä käytetään spesifistä antibioottiloitoa
- potilaat, joilla on sairaushistoriassa tuberkuloosi - potilaalle annetaan deksametasonia vain yhdessä tuberkuloosilääkevalmisteiden kanssa
- BCG-rokotuksen jälkeinen lymfadeniitti
- HbsAg:n suhteen positiivinen krooninen hepatiitti
- akuutit virusinfektiot, esim. B-hepatiitti, varicella-zostervirus, herpes simplex, poliomyeliitti, herpeettinen keratiitti, tuhkarokko
- tuhkarokko tai vesirokko: Erityistä suojasta suositellaan immunosuppressoiduille potilaille ja potilaille, jotka eivät ole sairastaneet tuhkarokkoa tai vesirokkoa ja jotka ovat kontaktissa henkilöiden kanssa, joilla on tuhkarokko tai vesirokko. Nämä virustaudit voivat olla erityisen vaikea-asteisia glukokortikoideilla hoidetuilla henkilöillä.
- systeeminen parasitoosi ja mykoosi (esim. madot, ameebainfektio): Potilailla, joilla on merkittävä todettu tai epäilty strongyloidi-infestaatio, glukokortikoidien käyttö voi johtaa aktivoitumiseen ja leviämiseen.
- estorokotukset elävillä rokotteilla (8 viikkoa ennen rokotusta – 2 viikkoa rokotuksen jälkeen). Toisaalta on huomioitava, että inaktivoitujen rokotteiden anto on yleensä mahdollista. Immuunireaktio voi kuitenkin olla puutteellinen ja siten myös inaktivoituilla rokotteilla toteutettavan rokotuksen hoitotulos voi heikentyä suuria glukokortikoidiannoksia annettaessa.

Feokromosytoomakriisi

Feokromosytoomakriisiä, joka voi johtaa kuolemaan, on raportoitu systeemisten kortikosteroidien annon jälkeen. Kortikosteroideja voidaan antaa potilaille, joilla on epäilty tai todettu feokromosytooma, vain asianmukaisen riski-hyöty-arvioinnin jälkeen.

Vaikeasti hallittavissa oleva diabetes mellitus

Potilaita, joilla on vaikeasti hallittavissa oleva diabetes, on seurattava kliinisesti. Diabeteslääkehoidon muuttaminen voi olla tarpeen.

Osteoporoosi

Deksametasonihoidon kestosta ja annostuksesta riippuen negatiivinen vaikutus kalsiummetaboliaan on odotettavissa. Samanaikaista kalsiumin, ja tarvittaessa D-vitamiinin, antoa suositellaan. Potilaiden kohdalla, joilla on olemassaolevaa osteoporoosia, on harkittava muun lisähoidon käyttöä. Vaikea-asteisen osteoporoosin tapauksissa deksametasonihoitoa on harkittava vain vaikea-asteisten sairauksien hoitoon tai lyhytkestoisena hoitona.

Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta

Potilaita, joilla on vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta, on seurattava huolellisesti.

Vaikeasti hallittavissa oleva hypertensio

Potilaiden, joilla on vaikeasti hallittavissa oleva hypertensio, on saatava hypertension yhdistelmälääkehoitoa ja heitä on seurattava säännöllisin väliajoin.

Psyykkiset häiriöt, mukaan lukien itsemurhariski (myös potilaan psykiatrisessa historiassa oleva)
Neurologista ja psykiatrista seuranta suositellaan.

Suolen perforaatio

Suolen perforaation riskistä johtuen deksametasonia voidaan antaa vain akuuttiin käyttöaiheeseen ja valvotusti seuraavanlaisten sairauksien hoidossa:

- vaikea-asteinen haavainen koliitti, jossa on perforaation riski ilman peritoneaalista ärsytystä
- divertikuliitti
- enteroanastomoosi (välittömästi leikkauksen jälkeen).

Ruoansulatuskanavan perforaation jälkeisen peritoneaalisen ärsytyksen merkkejä ei välttämättä ilmene potilailla, joita on hoidettu suurilla glukokortikoidiannoksilla.

Anafylaktiset reaktiot

Vaikea-asteisia anafylaktisia reaktioita voi ilmetä (ks. kohta 4.8).

Myasthenia gravis

Samanaikainen myasthenia gravis voi alkuun pahentua deksametasonihoidon aikana.

Kilpirauhasen vajaatoiminta tai maksakirroosi

Kortikosteroidien vaikutus voimistuu potilailla, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta tai maksakirroosi.

Vaikutus kalium- ja natriumpitoisuuksiin

Suuret deksametasonin annokset edellyttävät sopivien kaliumlisien ja natriumrajoitusten käyttöä ruokavaliossa. Plasman kaliumpitoisuuksia on myös seurattava.

Bradykardia

Suurten deksametasonin annosten anto voi johtaa bradykardiaan.

Tuumorilyysioireyhtymä

Malignia hematologista tautiprosessia sairastavilla potilailla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu tuumorilyysioireyhtymää (TLS) joko pelkän deksametasonin tai deksametasonin ja solunsalpaajien yhdistelmäkäytön jälkeen. Potilaita, joilla on suuri tuumorilyysioireyhtymän riski, kuten potilaita joilla on voimakas proliferaationopeus, suuri kasvainkuorma ja suuri sensitiivisyys sytotoksille aineille, on seurattava huolellisesti. Asianmukaisia varotoimenpiteitä on myös noudatettava.

Mahahaava

Samanaikaista ulkuslääkehoitoa suositellaan.

Ahdaskulmaglaukooma, avokulmaglaukooma, sarveiskalvon haavaumat tai leesiot

Huolellinen silmätautien seuranta ja sopiva hoito on suositeltavaa.

Näköhäiriöt

Näköhäiriöitä on raportoitu kortikosteroidien systeemisen ja paikallisen käytön yhteydessä. Jos potilaalla ilmenee oireena esimerkiksi näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, tällöin on harkittava potilaan lähettämistä silmälääkärille mahdollisten syiden arvioimiseksi. Näitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSCR), jota on raportoitu systeemisen ja paikallisen kortikosteroidien käytön jälkeen.

Covid-19:n hoito

Systeemisten kortikosteroidien käyttöä ei pidä lopettaa potilailla, joita hoidetaan jo valmiiksi systeemisillä (suun kautta otettavilla) kortikosteroideilla muista syistä johtuen (esim. keuhkohtaumatautia sairastavat potilaat), mutta jotka eivät tarvitse lisähappea.

Pitkäaikainen hoito

Pitkäaikainen deksametasonihoito edellyttää säännöllistä lääketieteellistä seurantaa (mukaan lukien silmätautien seuranta 3 kuukauden välein).

Kun pitkäaikainen glukokortikoidihoito lopetetaan, taustalla olevan sairauden pahenemisen tai relapsin, lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja kortisonin vieroitusoireyhtymän riski on otettava huomioon.

Häiriöt laboratoriotuloksiin

Immunomodulaatioon liittyvien tutkimusten (esim. allergiatestien) tulokset voivat inhiboitua.

Läkkäät potilaat

Läkkäät potilaat ovat yleensä herkempiä deksametasonihoidon riskeille, kuten osteoporoosille. Deksametasonia on näin ollen annettava vain siinä tapauksessa, että hoidon riski-hyöty-suhte on arvioitu huolellisesti.

Pediatriset potilaat

Deksametasonin käyttö pediatrisille potilaille on arvioitava siten, että keskitytään riski-hyöty-suhteeseen, koska deksametasoni voi viivästyttää kasvua (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei-steroidiset kipulääkkeet (NSAID-lääkkeet)

Samanaikainen tulehduslääkevalmisteiden tai reumalääkevalmisteiden (esim. indometasiini tai salisylaattit) käyttö lisää ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuodon riskiä.

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet ja insuliini

Deksametasoni voi heikentää suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden ja insuliinin hypoglykeemistä vaikutusta.

CYP3A4-entsyymin induktorit

CYP3A4-entsyymin induktorit kuten rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, barbituraatit ja primidoni voivat heikentää kortikosteroidien vaikutusta.

CYP3A-entsyymin estäjät

On odotettavissa, että samanaikainen hoito CYP3A-entsyymin estäjillä, kuten ketokonatsolilla ja itrakonatsolilla, mukaan lukien lääkevalmisteet jotka sisältävät kobisistaattia, lisää systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tätä yhdistelmää on vältettävä, ellei hyöty ylitä kortikosteroidien käyttöön liittyvää kohonnuttua systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tässä tapauksessa potilaita on seurattava kortikosteroidien systeemisten reaktioiden varalta.

Efedriini

Efedriini voi kiihdyttää glukokortikoidin metaboliaa ja heikentää siten glukokortikosteroidien tehoa.

Kumariinijohdannaiset (suun kautta otettavat antikoagulantit)

Kumariiniantikoagulanttien teho voi muuttua (lähinnä heikentyä) samanaikaisen kortikosteroidihoidon myötä. Samanaikainen anto voi edellyttää antikoagulantin annoksen muuttamista.

Estrogeenit (esim. ehkäisykäyttöön)

Estrogeenit voivat pidentää glukokortikoidien puoliintumisaikaa. Tällöin glukokortikoidien kliininen teho voimistuu.

Atropiini ja muut antikolinergiset lääkevalmisteet

Atropiini ja muut antikolinergiset lääkevalmisteet voivat johtaa silmänpaineen lisääntymiseen deksametasonihoidon aikana.

Sydän-glukosidit

Glukosidivaikutus voi voimistua deksametasonihoidosta johtuvan kaliumvajeen myötä.

Salureetit/laksatiivit

Salureettien/laksatiivien käyttö samanaikaisesti deksametasonin kanssa voi voimistaa kaliumin erittymistä.

Pratsikvanteli

Glukokortikoidit voivat vähentää pratsikvantelin pitoisuuksia veressä.

Klorokiini, hydroksiklorokiini, meflokiini

Deksametasonin ja klorokiinin, hydroksiklorokiinin tai meflokiinin samanaikaiseen käyttöön liittyy kohonnut myopatian ja kardiomyopatian riski.

Immunosuppressantit

Deksametasonin ja muiden immunosuppressanttien samanaikainen anto lisää alttiutta infektioille ja mahdolliselle latenttien infektioiden pahenemiselle tai ilmenemiselle (esim. virus-, bakteeri-, sieni-, parasiitti- ja opportunistiset infektiot).

Siklosporiini

Deksametasonin ja siklosporiinin samanaikainen anto voi johtaa siklosporiinin pitoisuuden lisääntymiseen veressä, mikä aiheuttaa suuren aivojen epileptisten kohtausten riskin.

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (rokuroni, vekuroni)

Samanaikainen ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien anto voi pidentää lihasrelaksaatiota.

Protireliini

Glukokortikoidien anto voi vähentää kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) lisääntymistä. Tämä voi häiritä kilpirauhasongelmien diagnostisiin tarkoituksiin käytettävien lääkkeiden vaikutusta.

Fluorokinolonit

Jänteisiin liittyvien poikkeavuuksien riski voi lisääntyä fluorokinolonien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Somatropiini

Somatropiinin vaikutus voi heikentyä pitkäaikaisen kortikosteroidihoidon tapauksessa.

Antasidit

Antasidien (esim. magnesiumhydroksidi ja alumiinihydroksidi) samanaikainen käyttö deksametasonin kanssa voi vähentää glukokortikoidien imeytymistä ja aiheuttaa deksametasonin tehon heikentymistä. Tämän vuoksi näiden lääkevalmisteiden ottamisen välissä on oltava vähintään 2 tuntia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Deksametasoni läpäisee veri-istukkaesteen. Raskauden aikana, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, hoito on aloitettava vain sen mahdollisten riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen. Deksametasonin puoliintumisaika voi pidentyä.

Sikiön kasvun poikkeavuuksia ei voida poissulkea pitkäaikaisen kortikosteroidihoidon yhteydessä raskauden aikana. Kortikosteroidien anto tiineenä oleville eläimille voi aiheuttaa poikkeavuuksia sikiön kehityksessä, mukaan lukien suolakihalkio, sikiön kasvun estyminen ja aivojen kasvuun ja kehitykseen kohdistuvat vaikutukset. Ei ole näyttöä siitä, että kortikosteroidien käyttö johtaisi synnynnäisten poikkeavuuksien kuten suolakihalkion/huulihalkion insidenssin lisääntymiseen ihmisillä. Ks. myös kohta 5.3.

Jos glukokortikoidihoito tapahtuu raskauden loppuvaiheessa, tällöin on olemassa sikiön lisämunuaiskuoren atrofian riski, joka voi edellyttää vähitellen vähennettävää korvaushoitoa vastasyntyneellä.

Imetys

Deksametasoni erittyy ihmisen rintamaitoon. Tällä hetkellä ei tiedetä, voiko deksametasonin käyttö aiheuttaa vahinkoa imetettävälle lapsille. Deksametasonia on joka tapauksessa määrättävä imetyksen aikana vain silloin, kun se on ehdottoman välttämätöntä. Imettämisen lopettaminen on suositeltavaa, jos sairaus edellyttää suurten deksametasoniannosten käyttöä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zeqmelit-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Deksametasonihoitoon liittyvien haittavaikutusten esiintyvyydet on lueteltu alla. Luettelo perustuu markkinoille tulon jälkeisen käytön myötä raportoituihin haittatapahtumiin.

Haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida määrittellä, koska ne ovat peräisin spontaaneista ilmoituksista. Siksi kaikkien alla mainittujen haittatapahtumien esiintyvyydeksi on määritetty "tuntematon".

Annoksesta ja hoidon kestosta riippuen seuraavia haittavaikutuksia voi ilmetä MedDRA-luokituksen mukaisissa elimissä ja järjestelmissä:

Elinjärjestelmäluokka	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos	Keskivaikea leukosytoosi, lymfopenia, eosinopenia ja polysytemia
Umpieritys	Lisämunuaisen vajaatoiminta Cushingin oireyhtymän syntyminen (kuukasvot, vartalon rasvaisuus)
Silmät	Glaukooma, kaihi (etenkin myöhemmän subkapsulaarisen sumenemisen yhteydessä), sarveiskalvon haavaumien, sieni-, virus- ja bakteeriperäisten silmän infektioiden oireiden paheneminen, sarveiskalvon bakteerinfektioiden paheneminen, ptoosi, mydriaasi, kemoosi, skleroottinen iatrogeeninen perforaatio, korioretinopatia, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	Mahahaava, ruoansulatuskanavan verenvuoto, pankreatiitti, epämiellyttävä tunne mahassa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Haavojen viiveellä tuleva arpeutuminen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet (esim. eksanteema), vaikeasteiset anafylaktiset reaktiot kuten rytmihäiriö, bronkospasmi, verenpaineen lasku tai nousu, verenkiertovajaus, sydänpysähdys
Infektiot	Infektioiden peittyminen, manifestaatio, infektioiden paheneminen tai uudelleen aktivoituminen (bakteeri-, virus-, sieni-, parasiti- ja opportunistiset infektiot), strongiloidiaasin aktivoituminen (ks. kohta 4.4)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Natriumretentio ja turvotus, lisääntynyt kaliumin erittyminen (joka voi johtaa rytmihäiriöihin), painonnousu, glukoosinsiedon heikentyminen, diabetes mellitus, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, ruokahalun lisääntyminen

Elinjärjestelmäluokka	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasatrofia, lihasheikkous, myopatia, jänteiden poikkeavuudet, tendiniitti, jänteen repeämät, osteoporoosi (annosriippuvaista, voi ilmetä jo lyhytkestoisen hoidon jälkeen), aseptinen osteonekroosi, kasvun viivästyminen lapsilla, epiduraalinen lipomatoosi, jänteen repeämät. Liian nopea annoksen pienentäminen pitkäkestoisen hoidon jälkeen voi aiheuttaa oireita kuten lihas- ja nivelkipua.
Hermosto	Aivojen pseudotuumori (erityisesti lapsilla), epilepsian manifestaatiot ja paheneminen (kouristuskohtaukset)
Psyykkiset häiriöt	Masennus, hallusinaatiot, emotionaalinen epävakaus, ärtyneisyys, lisääntynyt aktiivisuus, psykoosi, mania, euforia, ahdistuneisuus, unen poikkeavuudet, itsetuhoiset ajatukset
Sukupuolielimet ja rinnat	Poikkeava sukupuolihormonien erittyminen (amenorrea, hirsutismi, impotenssi)
Iho ja ihonalainen kudos	Steroidiakne, punaiset arpjuovat, ihon atrofia, petekia, telangiektasiat, ekkymoosi, hypertrikoosi, rosakeiforminen dermatiitti (perioraalinen), ihon pigmentaation muutokset
Verisuonisto	Hypertensio, arterioskleroosin ja tromboosin riskin lisääntyminen, vaskuliitti, kapillaarien hauraus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Akutteja deksametasoni-intoksikaatiota ei ole tiedossa. Kroonisen yliannostuksen tapauksessa raportoitujen haittavaikutusten voimistuminen on odotettavissa (ks. kohta 4.8), etenkin umpieritykseen, metaboliaan ja elektrolyyttitasapainoon liittyvien haittavaikutusten osalta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.2 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glukokortikoidit.

Deksametasoni.

ATC-koodi: H02AB02

Deksametasoni on fluoroglukokortikoidi, jolla on erittäin voimakas anti-inflammatorinen ja immunosuppressiivinen vaikutus ja heikko mineralokortikoidinen vaikutus. Kortikosteroidit estävät prostaglandiinien ja leukotrieenien synteesin. Nämä aineet välittävät tulehduksen vaskulaarisia ja sellulaarisia prosesseja immunologisen vasteen lisäksi. Tämä ilmenee vasodilaation vähenemisenä, neste-eksudaatin vähenemisenä, vähentyneenä leukosyyttiaktiivisuutena, neutrofiilien aggregaationa ja degranulaationa, hydrolyyttisten lysosomaalisten entsyymien vapautumisena, superoksidin kaltaisten vapaiden radikaalien tuotantona ja fibroosia sisältävien verisuonten määränä pitkäkestoisten prosessien aikana. Molemmat vaikutukset vastaavat samaa mekanismia, joka koostuu fosfolipaasi A2:n synteesin estosta. Kyseessä on entsyymi, joka vapauttaa monityydyttymättömiä rasvahappoja, jotka ovat prostaglandiinien ja leukotrieenien esiasteita.

Deksametasonin vaikutus kestää pitkään (biologinen puoliintumisaika 36 tuntia). Glukokortikoidivaikutus on 7,5 kertaa voimakkaampi kuin prednisonilla tai prednisolonilla ja 30 kertaa voimakkaampi kuin hydrokortisonilla.

Covid-19:n hoito

RECOVERY-tutkimus (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY) on tutkijalähtöinen, yksilöllisesti satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, adaptiivinen tutkimus mahdollisten hoitojen vaikutusten arvioimiseksi potilailla, jotka ovat joutuneet sairaalahoitoon COVID-19:n takia.

Tutkimus tehtiin 176 sairaalaorganisaatiossa Iso-Britanniassa.

Tutkimuksessa 6 425 potilasta satunnaistettiin joko saamaan deksametasonia (2 104 potilasta) tai pelkkää tavanomaista hoitoa (4 321 potilasta). 89 %:lla potilaista oli laboratoriossa vahvistettu SARS-CoV-2-infektio.

Satunnaistamisen kohdalla 16 % potilasta sai invasiivista mekaanista ventilaatiota tai veren kehonulkoista happeuttamista, 60 % sai pelkkää lisähapetta (non-invasiivisen ventilaation kanssa tai ilman sitä) ja 24 % ei saanut kumpaakaan näistä.

Potilaiden ikä oli keskimäärin 66,1 +/- 15,7 vuotta. 36 % potilaista oli naisia. 24 %:lla potilaista oli sairaushistoriassa diabetes, 27 %:lla sydänsairaus ja 21 %:lla krooninen keuhkosairaus.

Ensisijainen päätetapahtuma

Kuolleisuus 28 vuorokauden kohdalla oli merkitsevästi vähäisempää deksametasoniryhmässä kuin tavanomaisen hoidon ryhmässä. Kuolemia raportoitiin 482/2 104 potilaalla deksametasoniryhmässä (22,9 %) ja 1 110/4 321 potilaalla tavanomaisen hoidon ryhmässä (25,7 %) (ilmaantuvuusuhde 0,83; 95 %:n luottamusväli 0,75–0,93; $P < 0,001$).

Deksametasoniryhmässä kuoleman insidenssi oli pienempi kuin tavanomaisen hoidon ryhmässä invasiivista mekaanista ventilaatiota saavilla potilailla (29,3 % deksametasoniryhmässä ja 41,4 % tavanomaisen hoidon ryhmässä; ilmaantuvuusuhde 0,64; 95 %:n luottamusväli 0,51–0,81) ja lisähapetta ilman mekaanista ventilaatiota saavilla (23,3 % vs. 26,2 %; ilmaantuvuusuhde 0,82; 95 %:n luottamusväli 0,72–0,94).

Deksametasonilla ei ollut selkeää vaikutusta potilailla, jotka eivät saaneet hengityksen tukihoidoa satunnaistamisen kohdalla (17,8 % vs. 14,0 %; ilmaantuvuusuhde 1,19; 95 %:n luottamusväli 0,91–1,55).

Toissijaiset päätetapahtumat

Deksametasoniryhmässä olevilla potilailla sairaalahoidon kesto oli lyhempi kuin tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä (mediaanikesto 12 vuorokautta vs. 13 vuorokautta) ja heillä oli suurempi todennäköisyys elossa kotiuttamiseen 28 vuorokauden sisällä (ilmaantuvuusuhde 1,10; 95 %:n luottamusväli 1,03–1,17).

Ensisijaisen päätetapahtuman mukaisesti suurin vaikutus 28 vuorokauden sisällä tapahtuvan kotiuttamisen osalta näkyi niillä potilailla, jotka saivat invasiivista mekaanista ventilaatiota satunnaistamisen kohdalla (ilmaantuvuusuhde 1,48; 95 %:n luottamusväli 1,16–1,90) ja sen jälkeen

suurin vain lisähappea saaneilla (ilmaantuvuussuhde 1,15; 95 %:n luottamusväli 1,06–1,24). Potilailla, jotka eivät saaneet lisähappea, ei havaittu hyödyllistä vaikutusta (ilmaantuvuussuhde 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,85–1,08).

Hoitotulos	Deksametasoni (N = 2 104)	Tavanomainen hoito (N = 4 321)	Ilmaantuvuus- tai riskisuhde (95 %:n luottamusväli)*
	<i>määrä/potilaiden yhteismäärä (%)</i>		
Ensisijainen tulosmuuttuja			
Kuolleisuus 28 vrk:n kohdalla	482/2 104 (22,9)	1 110/4 321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Toissijainen tulosmuuttuja			
Kotiuttaminen sairaalasta 28 vrk:n sisällä	1 413/2 104 (67,2)	2 745/4 321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Invasiivinen mekaaninen ventilaatio tai kuolema [†]	456/1 780 (25,6)	994/3 638 (27,3)	0,92 (0,84–1,01)
Invasiivinen mekaaninen ventilaatio	102/1 780 (5,7)	285/3 638 (7,8)	0,77 (0,62–0,95)
Kuolema	387/1 780 (21,7)	827/3 638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

* Ilmaantuvuussuhteet on korjattu iän suhteen koskien 28 vuorokauden kuolleisuuden ja sairaalasta kotiuttamisen hoitotuloksia. Riskisuhteet on korjattu iän suhteen koskien invasiivisen mekaanisen ventilaation saamisen tai kuoleman hoitotuloksia ja niiden osatekijöitä.

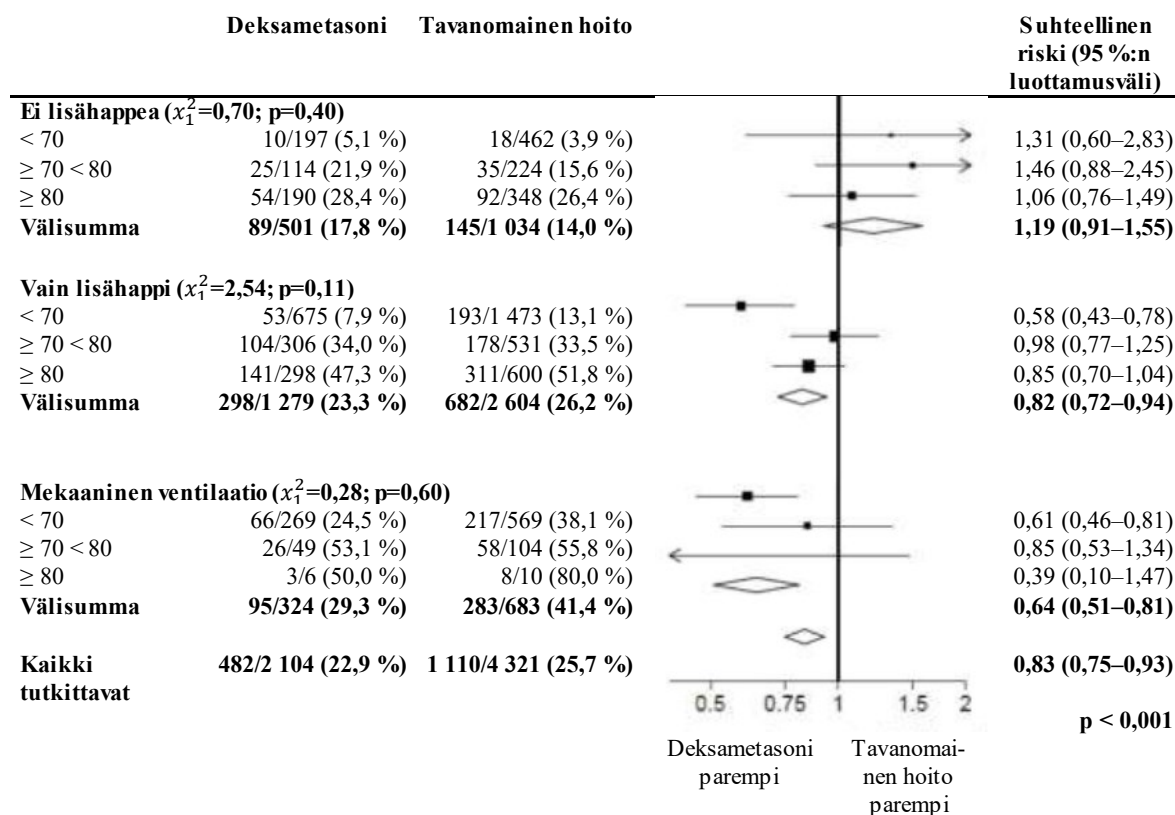
[†] Tästä kategoriasta on poistettu potilaat, jotka saivat invasiivista mekaanista ventilaatiota satunnaistamisen kohdalla.

Turvallisuus

Tutkimushoitoon liittyi neljä vakavaa haittatapahtumaa (SAE): kaksi koski hyperglykemiaa, yksi steroidien indusoimaa psykoosia ja yksi ylemmän ruoansulatuskanavan verenvuotoa. Kaikki tapahtumat korjautuivat.

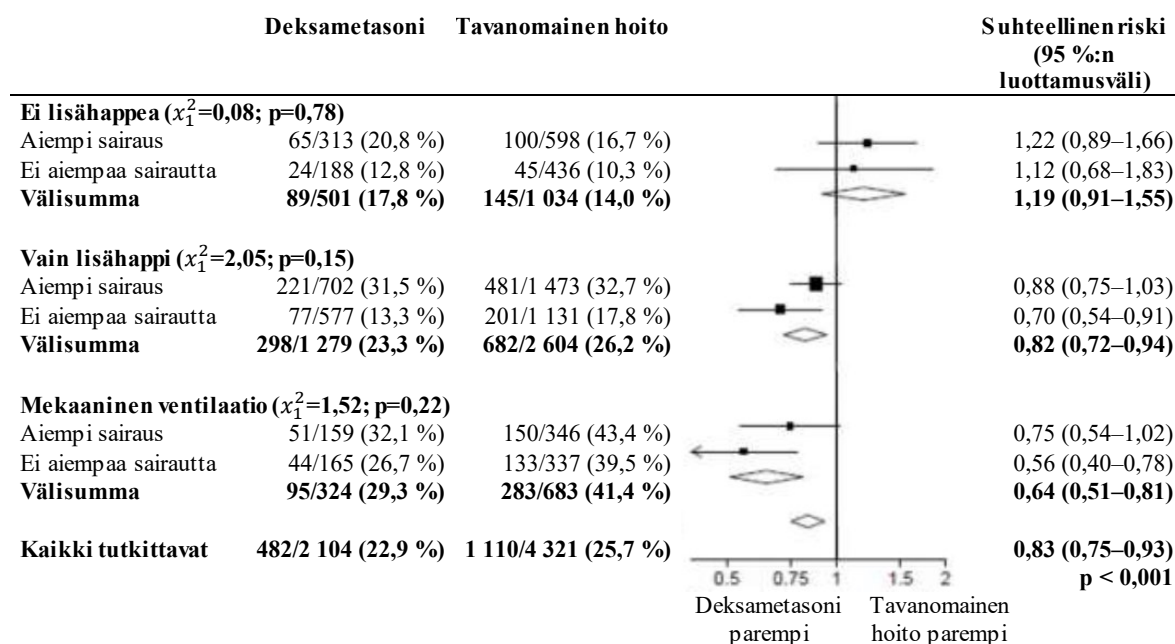
Alaryhmäanalyysit

DEKSAMETASONI-hoitoon allokoinnin vaikutukset 28 vuorokauden aikaiseen kuolleisuuteen satunnaistamisen hetkellä olevan iän ja hengityksen tukihoidon perusteella jaoteltuna



Lähde: Horby P. et al., N Engl J Med. 2020 Jul 17

DEKSAMETASONI-hoitoon allokoinnin vaikutukset 28 vuorokauden aikaiseen kuolleisuuteen satunnaistamisen hetkellä olevan hengityksen tukihoidon ja minkä tahansa kroonisen sairauden sairaushistorian perusteella jaoteltuna



Lähde: Horby P. et al., N Engl J Med. 2020 Jul 17

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Deksametasoni imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti mahassa ja ohutsuolessa suun kautta annon jälkeen. Biologinen hyötyosuus suun kautta annon jälkeen on 80 %–90 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua annosta.

Jakautuminen

Deksametasoni sitoutuu plasman albumiiniin annosriippuvaisesti. Suurilla annoksilla suurin osa siitä kiertää vapaasti veren plasmassa, ja hypoalbuminemia tapauksissa proteiineihin sitoutumattoman kortikoidin osuus lisääntyy.

Metabolia ja eliminaatio

Deksametasonin puoliintumisaika aikuisilla on noin 3–6 tuntia.

Deksametasonin eliminaatio tapahtuu pääasiassa metabolian kautta. Deksametasoni metaboloituu pääasiallisesti CYP3A-välitteisen hydroksylaation kautta maksassa, mutta myös 11-beeta-hydroksisteroidi-dehydrogenaasi-isoentsyymivälitteisesti munuaisissa. Deksametasoni ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta deksametasonin farmakokinetiikkaan. Deksametasonin terminaalisen puoliintumisajan on todettu lisääntyvän potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti ja krooninen toksisuus

Glukokortikoideilla on hyvin vähän akuuttia toksisuutta. Ei ole olemassa tietoja eläinten altistuksesta krooniselle toksisuudelle.

Mutageenisuus ja teratogeenisuus

Glukokortikoideilla tehtyjen tutkimusten tulosten perusteella ei ole havaittu mitään kliinisesti merkityksellisiä genotoksisia ominaisuuksia.

Lisääntymistoksisuus

Eläinkokeissa suulakihalkiota havaittiin rotilla, hiirillä, hamstereilla, kaneilla, koirilla ja kädellisillä. Joissakin tapauksissa näiden löydösten kanssa esiintyi keskushermoston ja sydämen vikoja. Sikiön kasvun estymistä voi myös esiintyä. Kaikki nämä vaikutukset havaittiin suurilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hypromelloosi
Glyseroli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Suussa hajoava kalvo on pakattu annospussiin. Materiaalina on polyetyleeni-alumiini-polyetyleenitereftalaatti (PE-Al-PET).

Pakkauskoko: 2, 3 tai 5 annospussia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AcuCort AB
Scheeletorget 1
223 81 Lund
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

4 mg: 40186

6 mg: 40187

8 mg: 40188

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. tammikuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zeqmelit 4 mg munsönderfallande film

Zeqmelit 6 mg munsönderfallande film

Zeqmelit 8 mg munsönderfallande film

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zeqmelit 4 mg munsönderfallande film

Varje munsönderfallande film innehåller 4 mg dexametason.

Zeqmelit 6 mg munsönderfallande film

Varje munsönderfallande film innehåller 6 mg dexametason.

Zeqmelit 8 mg munsönderfallande film

Varje munsönderfallande film innehåller 8 mg dexametason.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Munsönderfallande film

Zeqmelit 4 mg munsönderfallande film

Vit till blekgul, genomskinlig, rektangulär film, storlek 20 mm x 17 mm.

Zeqmelit 6 mg munsönderfallande film

Vit till blekgul, genomskinlig, rektangulär film, storlek 20 mm x 25 mm.

Zeqmelit 8 mg munsönderfallande film

Vit till blekgul, genomskinlig, rektangulär film, storlek 20 mm x 33 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Tillstånd som kräver antiinflammatorisk och immunosuppressiv behandling, bland annat:

- Behandling av cerebralt ödem orsakat av hjärntumörer, neurokirurgi, hjärnabscesser
- Behandling av akut svår astma
- Initial behandling av svåra akuta hudsjukdomar
- Initial behandling av autoimmuna sjukdomar
- Behandling av aktiv reumatoid artrit
- Profylax och behandling av illamående och kräkningar inducerade av cytostatika vid antiemetisk behandling
- Krupp
- Allergiska reaktioner, inklusive akuta allergiska reaktioner
- 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.

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen beror på sjukdomens svårighetsgrad och patientens individuella respons. I allmänhet administreras högre doser initialt. Dosen tenderar att vara högre vid akuta, allvarliga sjukdomstillstånd än vid kroniska sjukdomar. När sjukdomen är under kontroll ska patienten regelbundet följas upp av en läkare och dosen minskas gradvis till lägsta effektiva dos (se avsnitt 4.4).

Vid val av dos bör också aktuella behandlingsriktlinjer rörande tillståndet beaktas.

Vuxna

Dosrekommendation:

- Cerebralt ödem: En startdos på 4-8 mg per dag rekommenderas. Vid akuta tillstånd rekommenderas högre dagliga doser på 16-24 mg. Låga underhållsdoser med dexametason kan krävas vid strålbehandling som ges i tillägg till standardbehandling av icke-operabla hjärntumörer.
- Akut svår astma: 16 mg per dag i upp till två dagar.
- Svåra akuta hudsjukdomar: 8-40 mg per dag beroende på sjukdomens typ och varaktighet, följt av gradvis minskade doser.
- Autoimmuna sjukdomar i den aktiva fasen, t.ex. systemisk lupus erythematosus: 6-16 mg per dag.
- Reumatoid artrit: 4 mg dexametason kan administreras vid start av eller ändrad behandling med DMARD (Disease modifying antirheumatic drugs). Vid skov ska lägsta möjliga dos tas under kortast möjliga behandlingstid. Behandlingstiden ska inte överstiga tre månader.
- Profylax och behandling av illamående och kräkningar inducerade av cytostatika: 10-20 mg som engångsdos före kemoterapi. Vid akut illamående/kräkningar: 4-20 mg, beroende på den emetogena risken av kemoterapi. Vid fördröjt illamående/kräkningar: 8 mg 1-2 gånger per dag under 2-4 dagar, beroende på den emetogena risken av kemoterapi.
- Allergiska reaktioner, inklusive akuta allergiska reaktioner: 4-10 mg initialt, följt av gradvis minskade doser. Maximal engångsdos är 12 mg.
- Behandling av Covid-19: 6 mg en gång dagligen i upp till 10 dagar.

Pediatrik population

Zeqmelit ska endast användas av barn äldre än 3 månader och med en kroppsvikt över 7 kg. Maximal engångsdos är 16 mg.

- Akut svår astma: 0,6 mg/kg (maximalt 16 mg per dag) i upp till två dagar.
- Krupp: vid mild till måttlig krupp: 0,15-0,6 mg/kg som en engångsdos, som vid behov kan upprepas en gång efter 24-48 timmar. Vid allvarlig krupp rekommenderas 0,6 mg/kg i kombination med andra behandlingsalternativ.
- Allergiska reaktioner, inklusive akuta allergiska reaktioner: 0,15-0,6 mg/kg.

<u>Vikt</u> \ <u>Dos</u>	<u>0,15 mg/kg</u>	<u>0,3 mg/kg</u>	<u>0,6 mg/kg</u>
<u>7 kg</u>	-	-	4 mg
<u>10 kg</u>	-	-	6 mg
<u>13 kg</u>	-	4 mg	8 mg
<u>20 kg</u>	-	6 mg	12 mg
<u>27 kg</u>	4 mg	8 mg	16 mg (maximal dos)
Om den utifrån kroppsvikt och dos uträknade styrkan inte finns tillgänglig, ska styrkan avrundas uppåt eller nedåt till närmast tillgängliga styrka eller närmast tillgängliga kombination av styrkor.			

Behandling av Covid-19

Rekommenderad dos för pediatrika patienter (ungdomar i åldern 12 år och äldre) är 6 mg en gång dagligen i upp till 10 dagar. Behandlingstiden bör styras av kliniskt svar och individuella patientbehov.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering kan vara nödvändig hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Zeqmelit munsönderfallande film tas ut från varje individuell dospåse på följande sätt:

- Klipp inte upp påsen
- Öppna endast vid avrivningsfliken
- Riv av långsamt
- Kontrollera att filmen är oskadad
- Klipp eller riv inte filmerna i mindre delar
- Använd endast oskadade filmer

Munnen ska vara tom när **Zeqmelit** administreras. Placera en film åt gången på tungan med torra fingrar. Filmen löser snabbt upp sig i munnen och sväljs därefter direkt, utan vatten. Om patienten är torr i munnen kan lite vatten intas innan administrering av **Zeqmelit**.

Vid behov av höga doser av dexametason (> 48 mg dagligen) bör annan administrationsform övervägas, t.ex. intravenös administrering.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4. Varningar och försiktighet

Binjurebarksinsufficiens

Om långvarig behandling med kortikosteroider är nödvändig bör risken för induktion av tillfällig binjurebarksinsufficiens tas i beaktande. På grund av den långvariga verkan kan fortsatt administrering leda till permanent binjurebarksuppression och slutligen atrofi.

I vissa situationer med fysisk påfrestning (t.ex. feberattacker, olyckor, operationer, förlossningar) kan en tillfällig ökning av den dagliga glukokortikoiddosen vara nödvändig.

Beroende på dos och behandlingstid kan binjurebarksinsufficiens orsakad av glukokortikoider kvarstå under några månader och i enskilda fall över ett år efter att behandlingen upphört. Akut binjurebarksinsufficiens kan minimeras genom en gradvis, planerad nedtrappning av dosen.

Infektioner och vaccinationer

På grund av immunsuppression kan behandling med dexametason öka risken för bakterie-, virus-, svamp- eller parasitinfektioner och opportunistiska infektioner. Symptomen på manifesta infektioner eller infektioner under utveckling kan vara maskerade, vilket gör det svårare att ställa diagnos.

Latenta infektioner, inklusive tuberkulos eller hepatit B, kan återaktiveras.

Var särskilt uppmärksam i följande situationer:

- Akuta och kroniska bakterieinfektioner: använd specifik behandling med antibiotika.
- Hos patienter som har haft tuberkulos ska dexametason endast administreras tillsammans med antituberkulosläkemedel.
- Lymfadenit efter vaccination med BCG.
- HbsAg-positiv kronisk hepatit.
- Akuta virusinfektioner t.ex. hepatit B, herpes zoster varicella, herpes simplex, polio, herpeskeratit, mässling.
- Mässling eller vattkoppor: Särskilt skydd rekommenderas till immunsupprimerade patienter eller patienter som inte har haft mässling eller vattkoppor som är i kontakt med personer med mässling eller vattkoppor. Dessa virussjukdomar kan ha ett särskilt svårt förlopp hos personer som behandlas med glukokortikoider.
- Systemisk parasitsjukdom och svampinfektion (t.ex. mask- och amöbainfektion): Hos patienter med känt eller misstänkt strongyloidangrepp kan glukokortikoider leda till aktivering och spridning.
- Profylaktisk vaccinering med levande vaccin (mellan 8 veckor före och 2 veckor efter vaccineringen). Däremot är administrering av inaktiverade vacciner i allmänhet möjlig. Dock kan immunreaktionen och därmed resultatet av vaccination med inaktiverade vacciner äventyras när höga doser av glukokortikoider administreras.

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.

Svårkontrollerad diabetes

Patienter med svårkontrollerad diabetes bör följas upp kliniskt och justering av antidiabetesbehandlingen kan vara nödvändig.

Osteoporos

Beroende på dexametasonbehandlingens varaktighet och dosering förväntas en negativ inverkan på kalciumomsättningen. Samtidig administration av kalcium och om nödvändigt vitamin D rekommenderas. Hos patienter med befintlig osteoporos bör behovet av ytterligare behandling övervägas. I fall av svår osteoporos bör dexametasonbehandling endast övervägas vid allvarliga tillstånd eller under korta tidsperioder.

Svår hjärtsvikt

Patienter med svår hjärtsvikt ska övervakas noggrant.

Svårkontrollerad hypertoni

Patienter med svårkontrollerad hypertoni bör få kombinerad blodtryckssänkande behandling och kontrolleras med jämna mellanrum.

Psykiatrisk sjukdom, inklusive risk för självmord (ingår också i patientens psykiatriska historia)

Neurologisk och psykiatrisk uppföljning rekommenderas.

Tarmperforation

På grund av risken för tarmperforation bör dexametason endast administreras vid akut indikation och under lämplig övervakning vid tillstånd som:

- Svår ulcerös kolit med risk för perforation utan peritoneal irritation.
- Divertikulit.

- Enteroanastomos (omedelbart efter operation).

Tecken på irritation i bukhinnan efter magtarmperforation uppkommer eventuellt inte hos patienter som behandlats med höga doser av glukokortikoider.

Anafylaktiska reaktioner

Svåra anafylaktiska reaktioner kan förekomma (se avsnitt 4.8).

Myastenia gravis

Samtidig myastenia gravis kan initialt förvärras under behandling med dexametason.

Hypotyreos eller levercirros

Effekten av kortikosteroider är förstärkt hos patienter med hypotyreos eller levercirros.

Påverkan på kalium- och natriumnivåer

Höga doser av dexametason kräver lämpliga kaliumtillskott och natriumbegränsad diet, och kaliumnivåerna i plasma bör övervakas.

Bradykardi

Administration av höga doser av dexametason kan leda till bradykardi.

Tumörlyssyndrom

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

Magsår

Samtidig behandling med läkemedel mot magsår rekommenderas.

Trångvinkelglaukom, öppenvinkelglaukom, hornhinnesår eller lesioner

Noggrann oftalmologisk övervakning och lämplig behandling rekommenderas.

Synrubbning

Synrubbning har rapporterats vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient uppvisar symptom 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 som central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Behandling av Covid-19

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

Långtidsbehandling

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

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

Interferens med laborietester

Immunomodulerande undersökningar (t.ex. allergitester): resultat kan inhiberas.

Äldre patienter

Äldre patienter är generellt mer känsliga för de risker som behandling med dexametason medför så som osteoporos. Därför ska dexametason endast ges om risk-nytta-förhållandet med behandlingen har utvärderats noggrant.

Pediatrik population

Användning av dexametason i den pediatrika populationen måste bedömas med fokus på risk-nytta-förhållandet eftersom dexametason kan försena tillväxten (se avsnitt 4.8).

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

NSAID

Samtidig användning av antiinflammatoriska eller antireumatiska läkemedel (t.ex. indometacin, salicylater) ökar risken för mag-tarmsår och blödning.

Orala diabetesläkemedel och insulin

Dexametason kan minska den hypoglykemiska effekten av orala diabetesläkemedel och insulin.

CYP3A4-enzyminducerare

CYP3A4-enzyminducerare såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater och primidon kan minska effekten av kortikosteroider.

CYP3A-hämmare

Det förväntas att samtidig behandling med CYP3A-hämmare, såsom ketokonazol och itraconazol, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, ökar risken för systemiska biverkningar. Denna kombination bör undvikas såvida inte nyttan överstiger den ökade risken för systemiska biverkningar som är relaterade till kortikosteroider. I det fallet måste patienterna övervakas för att upptäcka systemiska reaktioner av kortikosteroider.

Efedrin

Efedrin kan påskynda glukokortikoidmetabolismen och därmed minska glukokortikosteroidernas effekt.

Kumarinderivat (orala antikoagulantia)

Effekten av kumarinantikoagulantia kan ändras (oftast minskas) av samtidig kortikosteroidbehandling. Samtidig administrering kan kräva att dosen av antikoagulantia justeras.

Östrogener (t.ex. för användning i preventivmedel)

Östrogener kan förlänga halveringstiden för glukokortikoider. Det gör att den kliniska effekten av glukokortikoider intensifieras.

Atropin och andra antikolinerga läkemedel

Atropin och andra antikolinerga läkemedel kan leda till ökat intraokulärt tryck under behandling med dexametason.

Hjärtglykosider

Glykosidernas effekt kan förstärkas till följd av kaliumbrist på grund av behandling med dexametason.

Saluretika/laxativ

Samtidig användning av saluretika/laxativ med dexametason kan intensifiera kaliumutsöndring.

Prazikvantel

Glukokortikoider kan orsaka en minskning av prazikvantelnivåer i blodet.

Klorokin, hydroxyklorokin, meflokin

Det finns ökad risk för myopati och kardiomyopati med samtidig användning av dexametason och klorokin, hydroxyklorokin eller meflokin.

Immunosuppressiva ämnen

Samtidig administrering av dexametason och andra immunosuppressiva ämnen ökar mottagligheten för infektioner och potentiell exacerbation eller manifestation av latenta infektioner (t.ex. virus, bakterier, svampar, parasiter och opportunistiska infektioner).

Ciklosporin

Samtidig administrering av dexametason och ciklosporin kan leda till ökning av ciklosporinhalten i blodet, vilket medför hög risk för cerebrala kramper.

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (rokuronium, vekuronium)

Samtidig administrering med icke-depolariserande muskelavslappnande medel kan förlänga muskelavslappningen.

Protirelin

Administration av glukokortikoider kan minska ökningen av tyreoidstimulerande hormon (TSH) och detta kan störa läkemedel som används i diagnossyfte vid sköldkörtelproblem.

Fluorokinoloner

Risken för senpåverkan kan öka när fluorokinoloner används samtidigt.

Somatropin

Effekten av somatropin kan minska vid långvarig behandling med kortikosteroider.

Antacida

Syraneutraliserande medel (t.ex. magnesiumhydroxid och aluminiumhydroxid) som används tillsammans med dexametason kan minska absorptionen av glukokortikoider och orsaka en minskning av dexametasonets verkningsgrad. Därför bör dessa läkemedel tas med minst 2 timmars mellanrum.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dexametason passerar genom placentabariären. Under graviditeten, särskilt under den första trimestern, bör behandling endast påbörjas efter att möjliga risker och fördelar med behandlingen utvärderats. Dexametasonets halveringstid kan förlängas.

Avvikelse i fostertillväxten kan inte uteslutas vid långtidsbehandling med kortikosteroider under graviditeten. Administration av kortikosteroider till dräktiga djur kan orsaka avvikelser i fosterutvecklingen, inklusive kluven gom, hämrad fostertillväxt och effekter på hjärnans tillväxt och utveckling. Det finns inga bevis för att kortikosteroider leder till ökad förekomst av medfödda avvikelser såsom gomspalt/läppspalt hos människor. Se även avsnitt 5.3.

Om glukokortikoidbehandling ges i slutet av graviditeten finns det en risk för atrofi av binjurebarken hos fostret som kan kräva gradvis minskad ersättningsbehandling av spädbarnet.

Amning

Dexametason utsöndras i bröstmjölk. Hittills är det okänt om dexametason leder till skador på spädbarn som ammas. Dexametason under amningsperioden bör dock förskrivas endast när det är absolut nödvändigt. Det rekommenderas att avsluta amningen om sjukdomen kräver höga doser av dexametason.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8. Biverkningar

Förekomsterna av läkemedelsbiverkningar associerade med dexametason är uppräknade nedan. Listan baseras på biverkningar som rapporterats vid användning efter marknadsföring.

Frekvensen av biverkningarna kan inte fastställas eftersom de härrör från spontana rapporter. Följaktligen är frekvensen för alla nedanstående biverkningar klassad som "inte känd".

Beroende på dos och behandlingstid kan följande biverkningar förekomma enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem:

Organsystemklassificering	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet	Måttlig leukocytos, lymfopeni, eosinopeni och polycytemi
Endokrina systemet	Binjureinsufficiens. Induktion av Cushings syndrom (månansikte, adipositet över bålen)
Ögon	Glaukom, grå starr (särskilt i samband med senare subkapsulär opacitet), förvärrade symtom på hornhinnesår, svamp-, virus- och bakteriella ögoninfektioner, förvärrade bakterieinfektioner i hornhinnan, ptos, mydriasis, kemos, sklerotisk iatrogen perforering, korioretinopati, dimsyn (se även avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Peptiskt magsår, mag-tarmblödning, bukspottkörtelinflammation, magbesvär
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Fördröjd ärrbildning i sår
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (t.ex. exantem), allvarliga anafylaktiska reaktioner, såsom arytmier, bronkospasm, minskat eller förhöjt blodtryck, cirkulationssvikt, hjärtstillestånd
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)
Metabolism och nutrition	Natriumretention med ödem, ökad kaliumutsöndring (som kan leda till arytmier), viktökning, minskad glukostolerans, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, ökad aptit
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Muskelatrofi, muskelsvaghet, myopati, senavvikelser, seninflammation, senbristning, osteoporos (dosberoende, kan även uppstå efter korttidsbehandlingar), aseptisk osteonekros, försenad tillväxt hos barn, epidural lipomatos, senrupturer. En alltför snabb minskning av dosen efter långvarig behandling kan orsaka symtom som muskel- och ledvärk.
Centrala och perifera nervsystemet	Pseudotumör i hjärnan (särskilt hos barn), manifestation och förvärring av epilepsi (kramper)
Psyksiska störningar	Depression, hallucinationer, emotionell instabilitet, irritabilitet, ökad aktivitet, psykos, mani, eufori, ångest, sömnrubbnings, självmordstankar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Onormal utsöndring av könshormoner (amenorré,

	hirsutism, impotens)
Hud och subkutan vävnad	Steroidacne, röda hudbristningar, hudatrofi, petekier, telangiectasi, ekkymos, hypertrikos, rosacealiknande dermatit (perioral), förändrad hudpigmentering
Blodkärl	Högt blodtryck, ökad risk för åderförkalkning och trombos, vaskulit, kapillärskörhet

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9. Överdoser

Det finns inga kända akuta förgiftningsfall med dexametason. Vid kronisk överdosering förväntas intensifiering av rapporterade biverkningar (se avsnitt 4.8), särskilt sådana som är relaterade till det endokrina systemet, metabolism och elektrolytbalansen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoider.

Dexametason.

ATC-kod: H02AB02

Dexametason är en fluorerad glukokortikoid med mycket stark antiinflammatorisk och immunundertryckande verkan och svag mineralkortikoid verkan. Kortikosteroider hämmar syntesen av prostaglandiner och leukotriener, ämnen som förmedlar vaskulära och cellulära inflammationsprocesser i tillägg till den immunologiska responsen. Det omsätts till minskad vasodilatation, minskat exsudatflöde, leukocytisk aktivitet, aggregering och degranulering av neutrofiler, frisättning av hydrolytiska lysosomala enzymer, produktion av superoxidliknande fria radikaler och antalet blodkärl (med mindre fibros) vid kroniska processer. Båda effekterna motsvarar samma mekanism, som består av inhibering av fosfolipas A2 syntes, ett enzym som frigör fleromättade fettsyror som är föregångare till prostaglandiner och leukotriener.

Dexametason har långvarig verkan (biologisk halveringstid på 36 timmar) och en glukokortikoid effekt som är 7,5 gånger mer potent än prednison eller prednisolon och 30 gånger mer potent än hydrokortison.

Behandling av Covid-19

RECOVERY-studien (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY)¹ är en prövarinitierad, individuellt randomiserad, kontrollerad, öppen, adaptiv plattformstudie 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] 0,75-0,93; $p < 0,001$).

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 0,51-0,81) och hos de som fick kompletterande syre utan respirator (23,3 % jämfört med 26,2 %; frekvens 0,82; 95 % KI 0,72-0,94).

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 0,91-1,55).

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 1,03-1,17).

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 = 4321)	Risk eller riskkvot (95 % KI)*
	<i>antal/totalt antal patienter (%)</i>		
Primärt effektmått			
Dödlighet vid 28 dagar	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundära effektmått			
Utskriven från sjukhuset inom 28 dagar	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Respiratorbehandling eller död†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Respiratorbehandling	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)

* Frekvenserna har justerats för ålder när det gäller utfallet av 28-dagars dödlighet och utskrivning

Riskfrekvenserna har justerats för ålder när det gäller utfallet av respiratorbehandling eller dödsfall och dess subkomponenter.

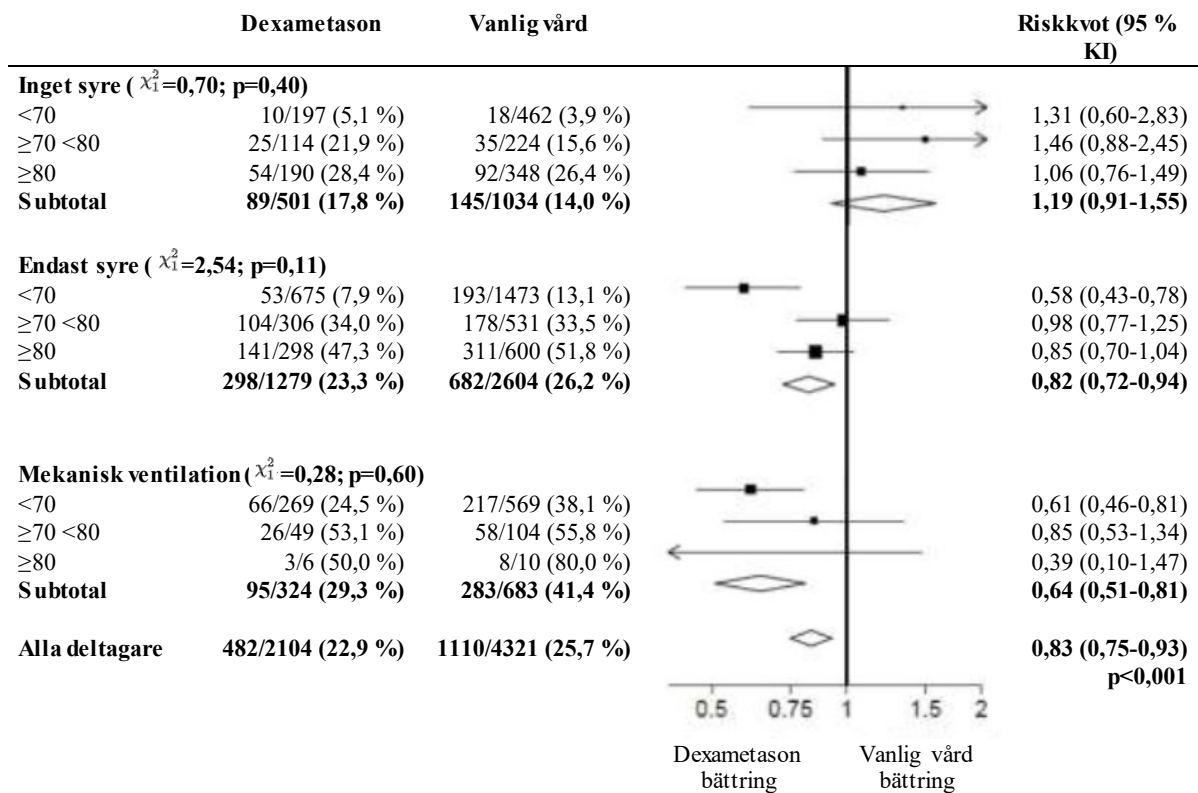
† Patienter i respiratorbehandling vid randomisering är undantagna från denna kategori.

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.

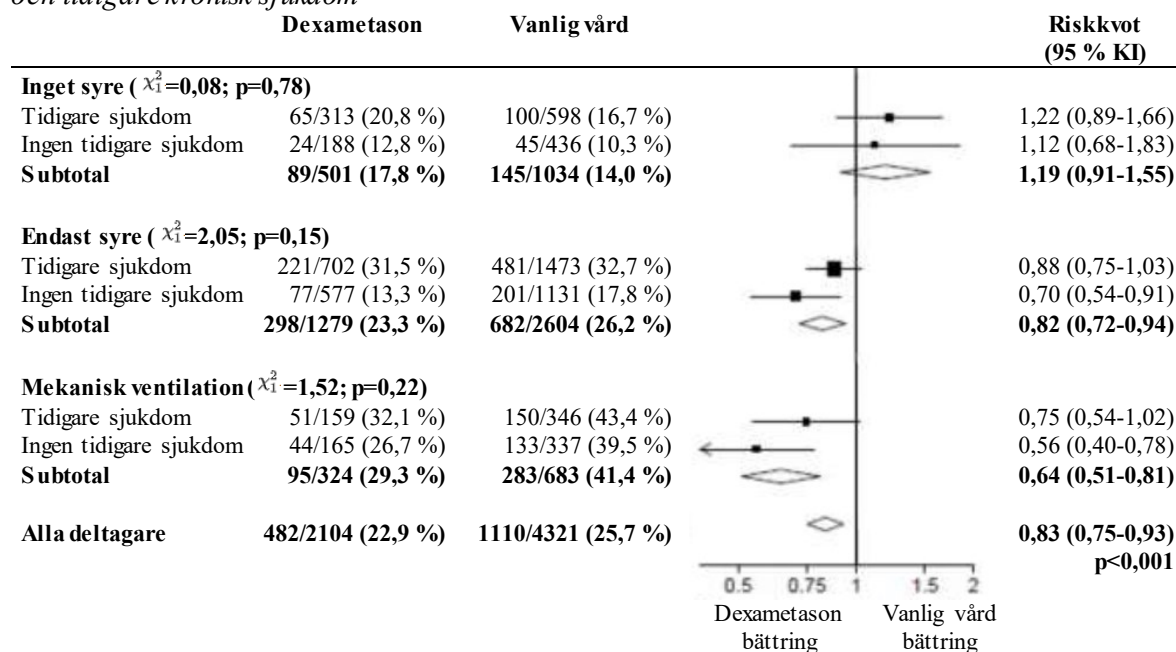
Subgruppsanalyser

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



Källa: Horby P. et al., N Engl J Med. 2020 Jul 17

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



Källa: Horby P. et al., N Engl J Med. 2020 Jul 17

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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.

Distribution

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.

Metabolism och eliminering

Halveringstiden för dexametason hos vuxna är ca 3–6 timmar. Elimination av dexametason sker huvudsakligen genom metabolism. Dexametason metaboliseras huvudsakligen genom hydroxylering i levern via CYP3A, men även i njurarna via 11-beta-hydroxysteroiddehydrogenas isoenzymer. Dexametason och dess metaboliter utsöndras i urinen.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Farmakokinetiken för dexametason påverkas inte av nedsatt njurfunktion. Den terminala halveringstiden för dexametason har visat sig öka hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut och kronisk toxicitet

Glukokortikoider har väldigt låg akut toxicitet. Det finns inga uppgifter om exponering för kronisk toxicitet hos djur.

Mutagen och karcinogen potential

Resultaten av undersökningar som utförts med glukokortikoider har inte visat några kliniskt relevanta genotoxiska egenskaper.

Reproduktionstoxicitet

I djurstudier observerades gomsplatt hos råttor, möss, hamstrar, kaniner, hundar och apor. I vissa fall var dessa fynd kombinerade med defekter i centrala nervsystemet och hjärtfel. Dessutom kan hämmad fostertillväxt förekomma. Alla dessa effekter observerades vid höga doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos
Glycerol

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

3 år.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Den munsönderfallande filmen är förpackad i en dospåse. Materialet är av polyeten-aluminium-polyetylentereftalat (PE-Al-PET).

Förpackningsstorlek: 2, 3 eller 5 dospåsar
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

AcuCort AB
Scheeletorget 1
223 81 Lund
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4 mg: 40186
6 mg: 40187
8 mg: 40188

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 20 januari 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.11.2023