

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dexametason Abcur 1 mg tabletit

Dexametason Abcur 4 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 mg tai 4 mg deksametasonia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 1 mg:n tabletti sisältää 73 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 4 mg:n tabletti sisältää 70 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

1 mg: Pyöreä, tasainen, valkoinen tai lähes valkoinen tabletti, jossa on viistoreunat, jakouurre toisella puolella ja kohomerkinä ”D | 1”, tabletin koko 7 x 2,4 mm.

4 mg: Pyöreä, tasainen, valkoinen tai lähes valkoinen tabletti, jossa on viistoreunat, jakouurre toisella puolella ja kohomerkinä ”D | 4”, tabletin koko 7 x 2,4 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Sairaudet, joissa halutaan kortikosteroidien anti-inflammatorista ja immunosuppressiivista vaikutusta. Erityisesti lyhytkestoinen tehohoito.
- Aivoedeema tai kohonnut kallonsisäinen paine, joka johtuu aivokasvaimesta
- Rintasyöpä, munasarjasyöpä, eturauhassyöpä tai kivessyöpä, kun halutaan kortikosteroidien vaikutusta.
- Oksentelun ehkäisy pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä
- Aivolisäkkeen ja lisämunuaiskuoren toimintaa mittaava diagnostinen koe.
- Dexametason Abcur on tarkoitettu koronaviruksen aiheuttaman taudin (COVID-19) hoitoon aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille, joiden paino on vähintään 40 kg) potilaille, jotka tarvitsevat lisähappihoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos titrataan yksilöllisen vasteen ja hoidettavan sairauden vakavuuden mukaan. Haittavaikutusten minimoimiseksi on käytettävä pienintä tehokasta annosta. Aloitusannos määräytyy hoidettavan sairauden perusteella, ja se on 0,5–8 mg vuorokaudessa. Vakavissa tapauksissa saatetaan joutua antamaan yli 8 mg:n annoksia. Aloitusannosta voidaan ylläpitää tai muuttaa, kunnes potilaan vaste on tyydyttävä.

Sairaudet, joissa tarvitaan kortikosteroidien anti-inflammatorista ja immunosuppressiivista vaikutusta: Aloitusannos on yleensä 1–4 mg vuorokaudessa muutaman päivän ja enintään viikon ajan. Vaikeissa akuuteissa tapauksissa voidaan antaa enintään 8 mg muutaman päivän ajan. Vaikutuksen ilmettyä vuorokausiannosta pienennetään vähitellen 1–2 mg:lla joka kolmas päivä, kunnes saavutetaan sopiva ylläpitoannos, joka on yleensä 1–2 mg.

Aivoedeema tai kohonnut kallonsisäinen paine, joka johtuu aivokasvaimesta: Kun potilaalla on aivoedeema tai kohonnut kallonsisäinen paine, joka johtuu aivokasvaimesta, aloitetaan vaikeissa tapauksissa yleensä laskimoon annettava glukokortikoidihoito. Tilan kohentuessa siirrytään suun kautta annettavaan hoitoon antamalla Dexametason Abcur -valmistetta 4–16 mg vuorokaudessa. Lievemmissä tapauksissa riittää suun kautta annettava 2–8 mg:n annos.

Rintasyövän, munasarjasyövän, eturauhassyövän tai kivessyövän hoito: Aloitusannos on yleensä 8–16 mg. Ylläpitoannos on 4–12 mg.

Oksentelun ehkäisy pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä: Solunsalpaajahoidon aiheuttaman oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon annetaan 8 mg suun kautta vuorokausi ennen suunniteltua solunsalpaajahoidoa; 8–12 mg laskimoon hoitoa aloitettaessa ja tämän jälkeen 16–24 mg/vrk suun kautta kahden päivän ajan.

Aivolisäkkeen ja lisämunuaiskuoren toimintaa mittaava diagnostinen koe
Aivolisäkkeen ja lisämunuaiskuoren toiminnan esto: 1–4 mg vuorokaudessa. Vuorokausiannos jaetaan 2–4 osa-annokseen, joista viimeinen annetaan myöhään illalla.

Aivolisäkkeen ja lisämunuaiskuoren toiminnan inhibitiokoe: Yleensä annetaan kerta-annos 2 mg klo 23–24 illalla ja verinäyte otetaan klo 8 seuraavan aamuna.

Munuaisten vajaatoiminta: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. myös kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta: Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. myös kohta 5.2).

Koronaviruksen aiheuttaman taudin (COVID-19) hoito

Aikuisille potilaille 6 mg suun kautta kerran päivässä enintään 10 päivän ajan.

Pediatriset potilaat

Pediatrisille potilaille (vähintään 12-vuotiaille nuorille) suositus on 6 mg/annos suun kautta kerran päivässä enintään 10 päivän ajan.

Hoidon keston pitää perustua kliiniseen vasteeseen ja potilaan yksilölliseen tarpeeseen.

Ääkkäät potilaat, munuaisten vajaatoiminta, maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Systeemiset sieni-infektiot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaalle on kerrottava, että annosta on suurennettava kuumeen ja stressin yhteydessä.

Pitkäkestoisen hoidon jälkeen hoito on lopetettava asteittain. Koska kortikosteroidit lamaavat kortikotropiinin (ACTH) endogeenista erittymistä aivolisäkkeen etulohkosta aiheuttaen lisämunuaiskuoren atrofiaa, hoidon äkillisestä keskeyttämisestä voi seurata akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta. Tästä syystä kortikosteroidihoito on etenkin suuriannoksisen tai pitkäkestoisen hoidon jälkeen lopetettava pienentämällä annosta vähitellen.

Infektiot ja rokotukset

Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava infektioiden yhteydessä ja syynmukainen hoito on aloitettava.

Suuret kortikosteroidiannokset saattavat vaikuttaa aktiiviseen immunisaatioon. Jos potilas on rokotettu elävällä rokotteella juuri ennen deksametasonihoidon aloittamista, deksametasonihoito on toteutettava tarkassa seurannassa. Eläviä rokotteita ei saa antaa deksametasonihoidon aikana eikä sen jälkeen.

Aktiivisessa tuberkuloosissa deksametasonin käyttö on rajoitettava vaikeaoireisen tai disseminoituneen tuberkuloosin hoitoon, jolloin kortikosteroideja annetaan yhdessä sopivan tuberkuloosilääkehoidon kanssa. Jos kortikosteroidien käyttö on aiheellista potilaille, jotka sairastavat latenttia tuberkuloosia tai joilla on todettu tuberkuliinireaktiivisuus, tarkka seuranta on tarpeen taudin reaktivaatoriskin vuoksi. Jos kortikosteroidihoito kestää pitkään, näille potilaille on annettava antibioottiprofylaksiaa.

Koronaviruksen aiheuttaman taudin (COVID-19) hoito

Systeemisten kortikosteroidien käyttöä ei pidä lopettaa, jos potilas saa jo ennestään systeemistä (suun kautta otettavaa) kortikosteroidihoitoa muiden syiden vuoksi (esim. keuhkoahtaumataudin hoitoon), mutta ei tarvitse lisähapetta.

Diabetes

Diabetespotilaiden insuliiniannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen kortikosteroidihoidon aikana.

Aivoedeema tai kohonnut kallonsisäinen paine

Kortikosteroideja ei saa käyttää päähän kohdistuneen vamman tai aivohalvauksen yhteydessä, koska niistä ei ehkä ole hyötyä tai ne voivat olla jopa haitaksi.

Ruoansulatuskanavan sairaudet

Steroidien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on epäspesifinen haavainen paksusuolitulehdus, jonka yhteydessä voi esiintyä perforaatioita, märkäpesäkkeitä tai muita pyogeenisiä infektioita, divertikuliittia, suoliston anastomooseja tai aktiivinen tai latentti peptinen haava. Jos potilas käyttää suuria kortikosteroidiannoksia, ruoansulatuskanavan perforaation yhteydessä saattaa esiintyä vain hyvin vähäisiä peritoneaalisen ärsytyksen oireita tai oireita ei esiinny lainkaan.

Silmäsairaudet

Kortikosteroidien pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa posteriorisen subkapsulaarisen kaihin, glaukooman (mikä mahdollisesti voi vaurioittaa näköhermoa) sekä lisätä sienten tai virusten aiheuttamien sekundaaristen silmätulehdusten riskiä. Sarveiskalvon perforaation riskin vuoksi kortikosteroidien käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on silmän herpes simplex -infektio.

Osteoporoosi

Kortikosteroidien käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on osteoporoosi, koska kortikosteroideilla on negatiivinen vaikutus kalsiumtasapainoon.

Kaliumtasapaino ja kaliumkatoa aiheuttavat diureetit

Keskisuuret ja suuret kortisoni- tai hydrokortisoniannokset voivat kohottaa verenpainetta, aiheuttaa suolan ja veden retentiota sekä lisätä kaliumin erittymistä. Tämä on epätodennäköisempää synteettisillä johdoksilla, paitsi suuria annoksia käytettäessä. Vähäsuolainen ruokavalio ja kaliumlisän käyttö voivat olla tarpeen. Kaikki kortikosteroidit lisäävät kalsiumin erittymistä.

Käytettäessä kortikosteroideja samanaikaisesti kaliumkatoa aiheuttavien diureettien kanssa, potilaita on seurattava huolellisesti hypokalemian kehittymisen varalta.

Sydänlihaksen repeämä äskettäin tapahtuneen sydänkohtauksen jälkeen

Kirjallisuusraporttien perusteella on olemassa selvä yhteys kortikosteroidien käytön ja äskettäin tapahtuneen sydänkohtauksen jälkeen esiintyvällä vasemman kammion vapaan seinämän repeämän välillä. Näillä potilailla kortikosteroidien käytössä on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta.

Salisylaattit

Varovaisuutta on noudatettava yhteiskäytössä salisylaattien kanssa, etenkin jos potilaalla on veren protrombiinin niukkuus.

Jos salisylaatteja käytetään yhdessä pitkäaikaisen kortikosteroidihoidon kanssa, kortikosteroidien annosta pienennettäessä on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta, koska muuten on olemassa salisylaattimyrkytyksen riski.

Potilaita on varoitettava, että steroidien systeemisen käytön yhteydessä voi esiintyä psyykkisiä haittavaikutuksia, jotka voivat olla vaikeita (ks. kohta 4.8).

Kortikosteroidien käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, hypertensio ja migreeni, koska kortikosteroidit saattavat aiheuttaa nesteretentiota.

Pahanlaatuista veritautia sairastavilla potilailla on valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu tuumorilyysioireyhtymää, kun käytössä on ollut pelkkä deksametasoni tai sen lisäksi jokin muu kemoterapeuttinen aine. Potilaita, joilla tuumorilyysioireyhtymän riski on suuri (esim. potilaat, joilla on suuri proliferaationopeus, suuri kasvaintaakka ja suuri herkkyys sytotoksisille aineille), on seurattava tarkkaan, ja asianmukaiset varotoimet ovat tarpeen.

Lapset

Lasten kasvua ja kehitystä on seurattava huolellisesti, sillä kortikosteroidit voivat aiheuttaa epifyysien ennenaikaisen sulkeutumisen.

Keskokset: Saatavilla olevat tiedot viittaavat pitkäaikaisiin hermoston kehitykseen kohdistuviin haittavaikutuksiin, kun deksametasonia on annettu varhain (< 96 tunnin sisällä syntymästä) alkuannoksilla 0,25 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa keskosille, joilla on krooninen keuhkosairaus.

Apuaine

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkkeiden samanaikainen käyttö Dexametason Abcur -valmisteen kanssa saattaa edellyttää annoksen muuttamista:

Fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini:

Fenobarbitaali (joka on myös primidonin metaboliitti) sekä fenytoiini ja karbamatsepiini monoterapiana ja yhteiskäytössä indusoivat hydrokortisonin, prednisolonin ja metyyliprednisolonin (osoitettu pediatriisilla

astmapotilailla) metaboliaa, minkä vuoksi annostusta on suurennettava. Yhteisvaikutus on todennäköinen kaikilla glukokortikoideilla. Fenytoiini indusoi deksametasonin metaboliaa ja heikentää siten deksametasonikokeen luotettavuutta. Samalla deksametasoni indusoi fenytoiinin metaboliaa, minkä seurauksena pitoisuus plasmassa laskee.

Itrakonatsoli

Itrakonatsoli vähentää laskimonsisäisen deksametasonin puhdistumaa 68 %:lla estämällä CYP 3A4-entsyymiä.

Rifampisiini

Rifampisiini indusoi glukokortikoidien (hydrokortisoni, prednisoloni, metyyliprednisoloni) mikrosomaalista oksidaatiota. Tämän vuoksi steroidien tarve kasvaa rifampisiinihoidon aikana ja vähenee rifampisiinihoidon jälkeen.

Primidoni

Dexametason Abcur -valmisteella on yhteisvaikutuksia myös primidonin kanssa, mikä voi aiheuttaa deksametasonin vaikutuksen heikkenemistä.

Salisylaattit

Kortikosteroidit lisäävät salisylaattien puhdistumaa, mikä pienentää plasmapuhdistumaa. Mahasuolikanavan verenvuotojen riski suurenee, jos salisylaatteja annetaan samanaikaisesti pitkäkestoisen kortikosteroidihoidon yhteydessä.

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien, kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten hättävien vaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihättävien vaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihättävien vaikutusten varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kortikosteroidien antaminen tiineille eläimille on aiheuttanut sikiön kehityshäiriöitä, kuten suulakihalkioita, kasvun hidastumista kohdussa ja häiriöitä aivojen kasvuun ja kehittymiseen. Ei ole todettu, että kortikosteroidien käyttö lisääisi synnyttäneiden epämuodostumien kuten huuli-/suulakihalkioiden esiintyvyyttä ihmisillä. Ks. myös valmisteyhteenvedon kohta 5.3. Pitkäkestoisen hoidon jälkeen on sekä ihmisillä että eläimillä todettu alentunutta istukan painoa ja syntymäpainoa.

Lisäksi pitkäkestoisen hoidon seurauksena vastasyntyneellä voi esiintyä lisämunuaiskuoren suppressiota. Vastasyntyneen asteittain vähennettävä korvaushoito voi olla tarpeen. Kortikosteroideja on siksi annettava raskauden aikana vain erityisen harkinnan jälkeen.

Imetys

Dexametasonia erittyy äidinmaitoon siinä määrin, että vastasyntyneellä/imeväisellä esiintyvät vaikutukset ovat todennäköisiä.

Hedelmällisyys

Steroidit voivat joillakin potilailla lisätä tai vähentää siittiöiden liikkuvuutta ja määrää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dexametason Abcur -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tästä lääkevalmisteesta ei ole saatavilla nykyaikaista kliinistä dokumentaatiota, jonka perusteella haittavaikutusten esiintymistiheydet voitaisiin määrittää. Korvaushoitoa lukuun ottamatta kortikosteroidihoidossa annetaan aina yliannos fysiologiseen tilaan verrattuna. Farmakologisten kortikosteroidiannosten haittavaikutukset ovat kortikoidivaikutuksen luonnollinen seuraus. Haittavaikutusten esiintymiseen vaikuttavat käytetty annos, annostusväli, hoidon kesto ja yksilöllinen herkkyys.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavan luokituksen mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	
Infektiot	
Yleinen:	Lisääntynyt infektioalttius
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen:	Yliherkkyysreaktiot
Umpieritys	
Yleinen:	Lisämunuaisen suppressio, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, kasvun hidastuminen lapsilla, diabetes mellitus
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
Melko harvinainen:	Hypokalemia, natriumin retentio
Tuntematon:	Nesteretentio, hypokaleeminen alkaloosi
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen:	Psyykkiset häiriöt, kuten euforia, unettomuus, mielialan vaihtelut, masennus ja psykoosi.
Hermosto	
Harvinainen:	Kohonnut kallonsisäinen paine
Tuntematon:	Kiertohuimaus, päänsärky
Silmät	
Melko harvinainen:	Silmänpaineen kohoaminen, glaukooma, posteriorinen kaihi, eksoftalmia.
Tuntematon:	Korioretinopatia, näön hämärtyminen
Sydän	
Melko harvinainen:	Sydämen vajaatoiminta
Tuntematon:	Sydänlihaksen repeämä äskettäin tapahtuneen sydänkohtauksen jälkeen
Verisuonisto	
Melko harvinainen:	Tromboosi, kohonnut verenpaine
Tuntematon:	Embolia
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen:	Ruoansulatuselimistön häiriöt, kuten pahoinvointi ja mahahaava
Tuntematon:	Hemorraginen suolen puhkeaminen, haavainen esofagiitti, pankreatiitti, vatsan pingotus.
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen:	Akne, hirsutismi.
Melko harvinainen:	Ihoatrofia, hidastunut haavojen paraneminen, ihotestitulosten vaimeneminen, ihoreaktiot kuten

	allerginen dermatiitti, urtikaria, angioneuroottinen edeema.
Tuntematon:	Petekia, eryteema, mustelmat, liukahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	Lihastrofia, osteoporoosi.
Harvinainen:	Aseptinen luunekroosi, jännerepeämä.
Tuntematon:	Proksimaalinen myopatia, nikamamurtumat ja pitkien luiden murtumat, lihasspasmi
Sukupuolielimet ja rinnat	
Tuntematon:	Kuukautishäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	Turvotus, ruokahalun lisääntyminen
Tuntematon:	Huonovointisuus
Tutkimukset	
Yleinen:	Negatiivinen typpitasapaino
Melko harvinainen:	Painon nousu
Tuntematon:	Heikentynyt hiilihydraattien sieto

Ennustettavissa olevien haittavaikutusten, kuten hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuoriakselin suppressio (mikä aiheuttaa kortikotropiinin ja kortisolin tuotannon estymisen) esiintyvyys korreloi hoidon keston, annokseen ja antoajankohtaan.

Diabetes mellitus saattaa pahentua tai piilevä diabetes paljastua.

Infektiopuolustus voi estyä, jolloin alttius infektioille kasvaa. Infektiot saattavat aktivoitua, esim. tuberkuloosi.

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.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus ja oireet: Akuutti toksisuus ei yleensä aiheuta kliinisiä haittoja edes hyvin suurilla annoksilla. Akuutti yliannostus saattaa pahentaa olemassa olevia sairauksia, kuten ulkusta, elektrolyyttihäiriöitä, infektioita ja edeemaa. Reaktiot ovat pääasiassa neuropsykiatrisia, mutta myös kouristuskohtauksia ja anafylaksiaa on havaittu. Toistuvat suuret metyyliiprednisoloniannokset ovat aiheuttaneet maksanekroosia ja amylaasiarvojen kohoamista. Bradyarytmiaa, kammioarytmiaa ja sydänpysähdystä havaittiin laskimoon annettujen suurten metyyliiprednisoloni- ja deksametasoniannosten jälkeen.

Hoito: Ei yleensä ole tarpeen. Tarvittaessa voidaan suorittaa mahahuuhtelu ja antaa lääkkeitä, lisäksi oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glukokortikoidit, ATC-koodi: H02AB02

Dexametason Abcur -valmisteen sisältämä deksametasoni on synteettinen kortikosteroidi, jolla on pääasiassa glukokortikoidivaikutus. Lääkeaineella on antiallerginen, anti-inflammatorinen ja immunosuppressiivinen vaikutus.

Seuraava vertailu helpottaa siirtymistä deksametasoniin muista glukokortikoideista: Milligrammoissa ilmoitettuna deksametasoni vastaa voimakkuudeltaan suurin piirtein beetametasonia ja se on 4–6 kertaa voimakkaampi kuin metyyliprednisoloni ja triamsinoloni, 6–8 kertaa voimakkaampi kuin prednisoloni ja prednisoloni, 25–30 kertaa voimakkaampi kuin hydrokortisoni ja noin 35 kertaa voimakkaampi kuin kortisoni.

Elektrolyyttitasapainoon kohdistuva vaikutus on mitätön, eikä deksametasoni aiheuta käytännössä lainkaan natriumin tai nesteen kerääntymistä. Aivolisäkkeen toimintaa estävä vaikutus on voimakas.

Koronaviruksen aiheuttaman taudin (COVID-19) hoito

RECOVERY-tutkimus (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY) ¹ on tutkijalähtöinen yksilöllisesti satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, adaptatiivinen tutkimus mahdollisten hoitojen vaikutusten arvioimiseksi potilailla, jotka ovat sairaalahoitossa COVID-19-infektion vuoksi.

Tutkimus tehtiin Isossa-Britanniassa 176 sairaalaorganisaatiossa.

Siinä satunnaistettiin 6425 potilasta saamaan joko deksametasonia (2104 potilasta) tai pelkästään tavanomaista hoitoa (4321 potilasta). Potilaista 89 %:lla oli laboratoriossa varmistettu SARS-CoV-2-infektio.

Satunnaistamisen yhteydessä 16 % potilaista sai kajoavaa hengityskonehoitoa tai veren kehonulkoista happeuttamista, 60 % sai pelkästään happea (sekä mahdollisesti kajoamatonta ventilaatiohoitoa) ja 24 % ei saanut mitään näistä.

Potilaiden iän keskiarvo oli 66,1 +/- 15,7 vuotta. Potilaista 36 % oli naisia. Potilaista 24 %:lla oli esitiedoissa diabetes, 27 %:lla sydänsairaus ja 21 %:lla krooninen keuhkosairaus.

Ensisijainen päätetapahtuma

Kuolleisuus oli 28 päivän kohdalla deksametasoniryhmässä merkittävästi pienempi kuin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä, sillä deksametasoniryhmässä 482 potilaan 2104 potilaasta (22,9 %) raportoitiin kuolleen ja tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä 1110 potilaan 4321 potilaasta (25,7 %) raportoitiin kuolleen (esiintyvyyssuhde 0,83; 95 %:n luottamusväli 0,75–0,93; $p < 0,001$).

Kuolleisuus oli deksametasoniryhmässä pienempi kuin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä, kun potilaat saivat kajoavaa hengityskonehoitoa (29,3 % vs. 41,4 %; esiintyvyyssuhde 0,64; 95 %:n luottamusväli 0,51–0,81) ja kun potilaat saivat lisähappea ilman kajoavaa hengityskonehoitoa (23,3 % vs. 26,2 %; esiintyvyyssuhde 0,82; 95 %:n luottamusväli 0,72–0,94).

Dexametasonin vaikutus ei ollut selkeä potilailla, jotka eivät saaneet satunnaistamisajankohtana mitään hengitystä tukevaa hoitoa (17,8 % vs. 14,0 %; esiintyvyyssuhde 1,19; 95 %:n luottamusväli 0,91–1,55).

Toissijaiset päätetapahtumat

Dexametasoniryhmässä sairaalahoiton kesto oli lyhyempi kuin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä (mediaani 12 päivää vs. 13 päivää) ja todennäköisyys sairaalasta kotiutumiseen elossa 28 päivän kuluessa oli suurempi (esiintyvyyssuhde 1,10; 95 %:n luottamusväli 1,03–1,17).

¹ www.recoverytrial.net

Suurin vaikutus sairaalasta kotiutumiseen 28 päivän kuluessa todettiin ensisijaisen päätetapahtuman mukaisesti potilailla, jotka saivat satunnaistamisajankohtana kajoavaa hengityskonehoitoa (esiintyvyyssuhde 1,48; 95 %:n luottamusväli 1,16–1,90), seuraavaksi suurin vaikutus todettiin pelkästään happea saaneilla potilailla (esiintyvyyssuhde 1,15; 95 %:n luottamusväli 1,06–1,24) Potilailla, jotka eivät saaneet happea, ei havaittu hyötyä (esiintyvyyssuhde 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,85–1,08).

Taulukko 2. Ensisijainen hoitotulos ja toissijaiset hoitotulokset

Hoitotulos	Dekametasoni (N = 2104)	Tavanomainen hoito (N = 4321)	Esiintyvyys- tai riskisuhde (95 %:n luottamusväli)*
<i>Potilaiden lkm/kokonaislkm (%)</i>			
Ensisijainen hoitotulos			
Kuolleisuus 28 päivän kohdalla	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Toissijaiset hoitotulokset			
Kotiutettu sairaalasta 28 päivän kuluessa	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Kajoava hengityskonehoito tai kuolema†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84–1,01)
Kajoava hengityskonehoito	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62–0,95)
Kuolema	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

* Esiintyvyyssuhteet korjattu 28 päivän kuolleisuutta ja sairaalasta kotiuttamista koskevien hoitotulosten osalta iän suhteen. Riskisuhteet korjattu kajoavan hengityskonehoidon saamisen tai kuoleman sekä sen osasyiden osalta iän suhteen.

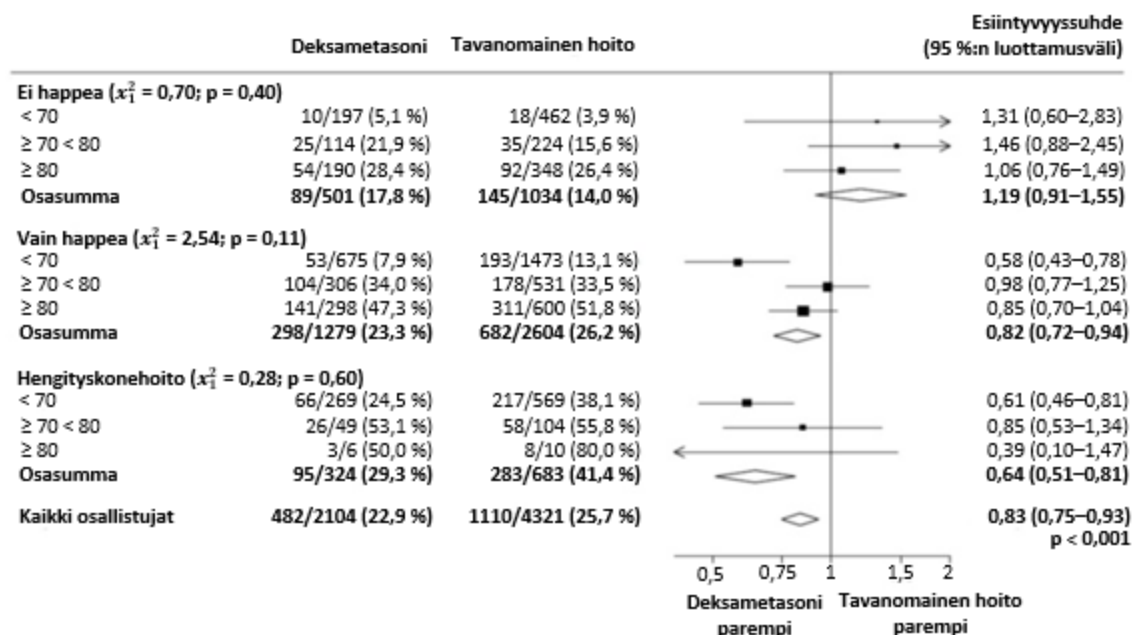
† Tästä kategoriasta suljettiin pois potilaat, jotka saivat satunnaistamisajankohtana kajoavaa hengityskonehoitoa.

Turvallisuus

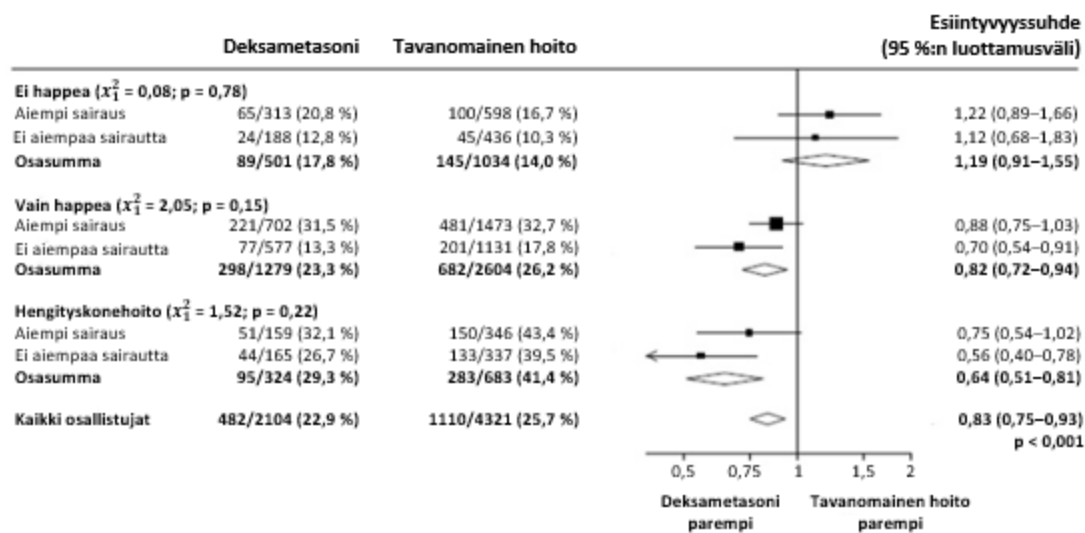
Tutkimushoitoon liittyi neljä vakavaa haittatapahtumaa (SAE): kaksi vakavaa haittatapahtumaa koski hyperglykemiaa, yksi vakava haittatapahtuma koski steroideista aiheutunutta psykoosia ja yksi vakava haittatapahtuma koski maha-suolikanavan alkuosan verenvuotoa. Kaikki tapahtumat korjautuivat.

Alaryhmäanalyysit

DEKSAMETASONI-hoitoon osoittamisen vaikutukset 28 päivän kuolleisuuteen iän ja satunnaistamisajankohtana saadun hengityksen tukihoidon mukaan²



DEKSAMETASONI-hoitoon osoittamisen vaikutukset 28 päivän kuolleisuuteen satunnaistamisajankohtana saadun hengityksen tukihoidon ja esitiedoissa mahdollisesti olevien sairastettavien kroonisten sairauksien mukaan.³



5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Deksametasoni imeytyy nopeasti ja suurelta osin ruoansulatuskanavasta (80 %). Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnin kuluttua.

Jakautuminen

^{2, 3} (lähde: 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>)

Deksametasoni sitoutuu plasman proteiineihin 77-prosenttisesti, lähinnä albumiiniin. Jakautumistilavuus on noin 0,75 l/kg.

Biotransformaatio

Deksametasoni metaboloituu pääasiassa maksassa, mutta myös munuaisissa.

Eliminaatio

Deksametasonin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 3,5–4,5 tuntia. Anti-inflammatorisen vaikutuksen puoliintumisaika on 36–54 tuntia. Deksametasoni ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan. Oraalisen annon jälkeen noin 30 % kokonaisannoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana deksametasonina.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Maksasairauksissa deksametasonin puhdistuma on pienentynyt heikentyneen maksametabolian vuoksi, mutta munuaisten vajaatoiminnassa puhdistuma nopeutuu kiihtyneen metabolian vuoksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa suulakihalkioita on havaittu rotilla, hiirillä, hamstereilla, kaneilla, koirilla ja kädellisillä, mutta ei hevosilla eikä lampailla. Joissain tapauksissa näihin poikkeavuuksiin liittyy keskushermostovaurio ja sydänvika. Kädellisillä aivoihin kohdistuvia vaikutuksia havaittiin altistumisen jälkeen. Myös kohdunsisäinen kasvu voi viivästyä. Kaikki nämä vaikutukset havaittiin suurilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Pakkaus koot:

20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 98x1 tai 100x1 tablettia PVC/PVDC/Al-kerta-annospakkauksissa.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Abcur AB
P.O. Box 1452
251 14 Helsingborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1 mg: 30458
4 mg: 30459

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.7.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.10.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dexametason Abcur 1 mg tabletter

Dexametason Abcur 4 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 1 mg eller 4 mg dexametason.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 1 mg tablett innehåller 73 mg laktosmonohydrat.

Varje 4 mg tablett innehåller 70 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tabletter

1 mg: Rund, plan, vit till benvit tablett med fasade kanter och brytskåra, med prägling "D | 1", tablettstorlek 7 x 2,4 mm.

4 mg: Rund, plan, vit till benvit tablett med fasade kanter och brytskåra, med prägling "D | 4", tablettstorlek 7 x 2,4 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Tillstånd där kortikosteroidernas antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekt är önskvärd. Framför allt för intensiv behandling under kortare tid.
- Hjärnödem eller ökat intrakraniellt tryck till följd av hjärntumör.
- Vid behandling av bröstcancer, cancer i äggstockar, prostata eller testiklar när kortikosteroidernas effekt är önskvärd.
- Profylax mot kräkning inducerat av kemoterapi med emetisk effekt.
- Diagnostiskt test av hypofys och binjurebarkfunktionen.
- Dexametason Abcur är indicerat för behandling av coronavirussjukdom 2019 (COVID-19) hos vuxna och ungdomar (från 12 år och äldre som väger minst 40 kg) som behöver kompletterande syrebehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Tillstånd där kortikosteroidernas antiinflammatoriska och immunosuppressiva effekt är önskvärd: Initialdosen är i allmänhet 1-4 mg dagligen under några dagar upp till en vecka. I svåra akuta fall kan upp till 8 mg ges under några dagar. Då effekt erhållits, sänks dagsdosen successivt med 1-2 mg var 3:e dag till lämplig underhållsdos, vilken vanligen är 1-2 mg.

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

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

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

Diagnostiskt test av hypofys och binjurebarkfunktionen.

Hämning av hypofys- och binjurebarkfunktion: 1-4 mg dagligen. Dygnsdosen bör uppdelas på 2-4 deldoser under dagen, och den sista ges som sen kvällsdos.

Hämningstest av hypofys- och binjurebarkfunktion: Vanligen ges en engångsdos av 2 mg klockan 23-24 och ett blodprov tas klockan 8 följande morgon.

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

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

För behandling av Covid-19

Vuxna patienter: 6 mg peroralt en gång om dagen upp till 10 dagar.

Pediatrik population

För pediatrika patienter (ungdomar från 12 år och äldre) rekommenderas en dos på 6 mg peroralt en gång om dagen upp till 10 dagar.

Behandlingens längd ska anpassas efter kliniskt svar och individuella patientbehov.

Äldre patienter, patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Ingen dosjustering krävs.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Infektioner och vaccinationer

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

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

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

Behandling av covid-19

Systemiska kortikosteroider ska inte sättas ut hos patienter som redan behandlas med systemiska (orala) kortikosteroider av andra skäl (t.ex. patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom), men vars behandling inte kräver kompletterande syre.

Diabetes

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

Hjärnödem eller ökat intrakraniellt tryck

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

Sjukdomar i mag-tarmkanalen

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

Okulära sjukdomar

Långvarigt bruk av kortikosteroider kan ge bakre subkapsulär katarakt, glaukom med möjlig skada på synnerven och kan öka risken för sekundära okulära infektioner på grund av svamp eller virus. Kortikosteroider bör användas med försiktighet hos patienter med okulär herpes simplex på grund av möjlig korneaperforation.

Osteoporos

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

Kaliumbalans och kaliumsparande diuretika

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

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

Myokardruptur efter nyligen inträffad myokardinfarkt

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

Salicylates

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

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

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

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

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

Pediatrik population

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

För tidigt födda

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

Hjälpämne

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Dexametason Abcur kan kräva dosanpassning,

Fenobarbital, fenytoin, karbamazepin:

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

Itrakonazol

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

Rifampicin

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

Primidon

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

Salicylater

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

För detta preparat finns inte modern klinisk dokumentation som kan tjäna som underlag för bedömning av biverkningsfrekvens. Frånsett substitutionsterapi innebär kortikosteroidbehandling alltid en överdosering jämfört med fysiologiska tillståndet. Önskade effekter av farmakologiska doser av kortikosteroider är en naturlig följd av den uttalade kortikoida effekten. O gynnsamma effekter beror på dosens storlek, doseringsintervall, behandlingstidens längd och individuell känslighet.

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

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

Undersökningar	
Vanliga.	Negativ kvävebalans
Mindre vanliga.	Viktökning
Ej kända.	Nedsatt kolhydrattolerans

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

Diabetes mellitus kan förvärras och latent diabetes kan bli manifest.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoid, ATC-kod H02AB02

Dexametason Abcur innehåller dexametason, en syntetisk kortikosteroid med huvudsakligen glukokortikoid effekt. Substansen har antiinflammatorisk, antiinflammatorisk och immunosuppressiv effekt.

Följande ekvivalenta dosmängder underlättar en övergång till dexametason från andra glukokortikoider: Milligram för milligram är dexametason ungefärligen ekvivalent med betametason, 4–6 gånger mer potent än metylprednisolon och triamcinolon, 6–8 gånger mer potent än prednison och prednisolon, 25–30 gånger mer potent än hydrokortison och cirka 35 gånger mer potent än kortison.

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

Behandling av covid-19

RECOVERY-studien (Randomised Evaluation of COVID-19 thERaPY)⁴ är en forskarinitierad, individuellt randomiserad, kontrollerad, öppen, adaptiv plattformsstudie för evaluering av effekterna av potentiella behandlingar för patienter med covid-19 och som behöver sjukhusvård.

Studien genomfördes på 176 sjukhus i Storbritannien.

I studien randomiserades 6 425 patienter till att få antingen dexametason (2 104 patienter) eller endast vanlig vård (4 321 patienter). 89 % av patienterna hade SARS-CoV-2-infektion som fastställdes med laboratorieprov.

Vid randomiseringen fick 16 % av patienterna invasiv mekanisk ventilation eller extrakorporeal membransyresättning, 60 % fick endast syre (med eller utan icke-invasiv ventilation) och 24 % fick ingendera.

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

Primärt effektmått

Dödligheten vid 28 dagar var signifikant lägre i dexametasongruppen än i gruppen som fick vanlig vård med en dödlighet på 482 av 2 104 patienter (22,9 %) respektive 1 110 av 4 321 patienter (25,7 %), (frekvensförhållande, 0,83; 95 % konfidensintervall [KI], 0,75-0,93; P<0,001).

I dexametasongruppen var incidensen av dödsfall lägre än i gruppen som fick vanlig vård bland patienter som fick invasiv mekanisk ventilation (29,3 % vs 41,4 %; frekvensförhållande, 0,64; 95 % KI, 0,51-0,81) och hos dem som fick extra syre utan invasiv mekanisk ventilation (23,3 % vs 26,2 %; frekvensförhållande, 0,82; 95 % KI, 0,72-0,94).

Det sågs ingen tydlig effekt av dexametason bland patienter som inte fick något andningsstöd vid randomiseringen (17,8 % vs 14,0 %; frekvensförhållande 1,19; 95 % KI, 0,91-1,55).

Sekundära effektmått

Patienter i dexametasongruppen behövde vårdas på sjukhus en kortare tid än de patienter som fick vanlig vård (median 12 dagar vs 13 dagar) och kunde med större sannolikhet skrivas ut vid liv inom 28 dagar (frekvensförhållande 1,10; 95 % KI, 1,03-1,17).

I linje med det primära effektmåttet sågs den största effekten med avseende på utskrivning inom 28 dagar hos de patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomiseringen (frekvensförhållande 1,48; 95 % KI 1,16, 1,90), efterföljd av patienter som fick endast syre (frekvensförhållande, 1,15; 95 % KI 1,06-1,24) med inga gynnsamma effekter hos patienter som inte fick syre (frekvensförhållande, 0,96; 95 % KI 0,85-1,08).

Tabell 2. Primära och sekundära utfall

Utfall	Dexametason (N=2104)	Vanlig vård (N=4321)	Frekvens- eller riskförhållande (95 % KI)*
	<i>antal/totala antalet patienter (%)</i>		

⁴ www.recoverytrial.net/

Utfall	Dexametason (N=2104)	Vanlig vård (N=4321)	Frekvens- eller riskförhållande (95 % KI)*
	<i>antal/totala antalet patienter (%)</i>		
Primärt utfall			
Dödlighet vid 28 dagar	482/2 104 (22,9)	1 110/4 321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundära utfall			
Utskrivna från sjukhuset inom 28 dagar	1 413/2 104 (67,2)	2 745/4 321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invasiv mekanisk ventilation eller dödsfall†	456/1 780 (25,6)	994/3 638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invasiv mekanisk ventilation	102/1 780 (5,7)	285/3 638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Dödsfall	387/1 780 (21,7)	827/3 638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

* Frekvensförhållandena har justerats för ålder med avseende på utfallet dödlighet vid dag 28 och utskrivning från sjukhus. Frekvensförhållandena har justerats för ålder med avseende på utfallet behandling med invasiv mekanisk ventilation eller dödsfall och dess delkomponenter.

† Patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomiseringen har uteslutits från denna kategori.

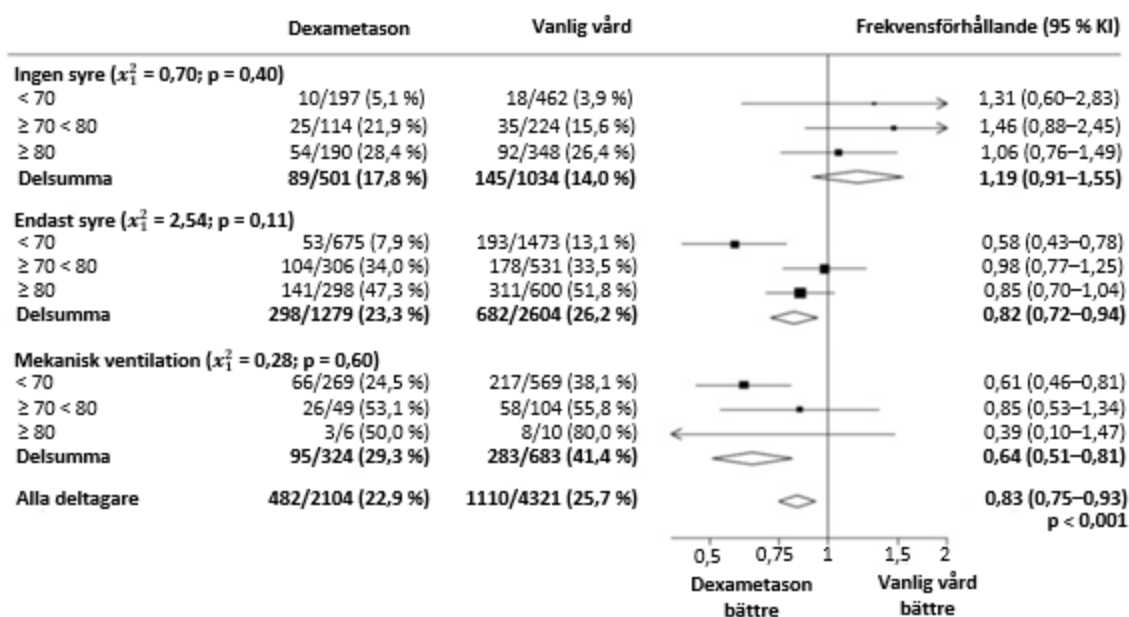
Säkerhet

Det förekom fyra allvarliga biverkningar i samband med studiebehandlingarna: två hyperglykemier som klassificerades som en allvarlig biverkning, en steroidinducerad psykos som klassificerades som en allvarlig biverkning och en övre gastrointestinal blödning som klassificerades som en allvarlig biverkning. Alla biverkningar gick över.

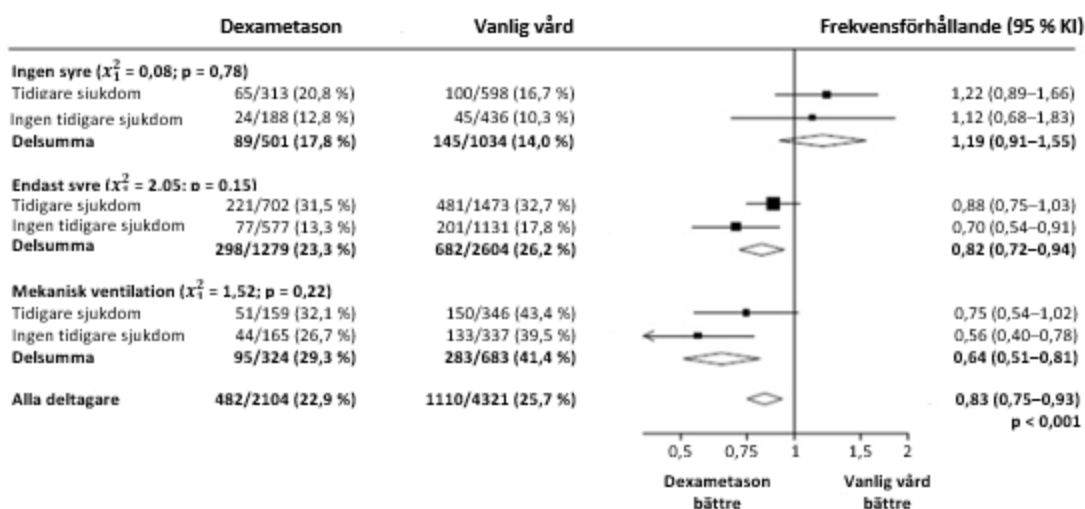
Analys av subgrupper

Påverkan av behandling med DEXAMETASON på dödlighet vid 28 dagar, uppdelat efter ålder och andningsstöd vid randomiseringen⁵.

⁵ (source: 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>)



Påverkan av behandling med DEXAMETASON på dödlighet vid 28 dagar, uppdelat efter andningsstöd vid randomiseringen och förekomst av tidigare kronisk sjukdom⁶.



5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

Dexametason metaboliseras huvudsakligen i levern men även i njurarna.

Eliminering

⁶ (source: 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>)

Halveringstiden i plasma för dexametason är 3,5–4,5 timmar. Halveringstiden för den antiinflammatoriska effekten är 36-54 timmar. Dexametason och dess metaboliter utsöndras i urinen. Efter oral administrering utsöndras ca 30 % av den totala dosen i urin som oförändrat dexametason.

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar: 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 98x1 eller 100x1 tabletter i PVC/PVDC/Al endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar:

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Abcur AB

Box 1452
251 14 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg 30458
4 mg 30459

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4.7.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.10.2021