1. LEGEMIDLETS NAVN

Zeqmelit 4 mg munnsmeltende film
Zeqmelit 6 mg munnsmeltende film
Zeqmelit 8 mg munnsmeltende film

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Zeqmelit 4 mg munnsmeltende film
Hver munnsmeltende film inneholder 4 mg deksametason.

Zeqmelit 6 mg munnsmeltende film
Hver munnsmeltende film inneholder 6 mg deksametason.

Zeqmelit 8 mg munnsmeltende film
Hver munnsmeltende film inneholder 8 mg deksametason.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Munnsmeltende film

Zeqmelit 4 mg munnsmeltende film
Hvit til svakt gul, gjennomskinnelig, rektangulær film, 20 mm x 17 mm i størrelse.

Zeqmelit 6 mg munnsmeltende film
Hvit til svakt gul, gjennomskinnelig, rektangulær film, 20 mm x 25 mm i størrelse.

Zeqmelit 8 mg munnsmeltende film
Hvit til svakt gul, gjennomskinnelig, rektangulær film, 20 mm x 33 mm i størrelse.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Tilstander som krever antiinflammatorisk og immunsuppressiv behandling, blant annet:
- Behandling av cerebralt ødem forårsaket av hjernetumor, nevrokirurgi, hjerneabscesser
- Behandling av akutt alvorlig astma
- Innledende behandling av akutte alvorlige hudsykdommer
- Innledende behandling av autoimmune sykdommer
- Behandling av aktiv revmatoid artritt
- Profylakse og behandling av kvalme og oppkast, indusert av cytostatika ved antiemetisk behandling
- Krupp
- Allergiske reaksjoner, inkludert akutte allergiske reaksjoner
- Behandling av koronavirussykdom (COVID-19) hos voksne og ungdommer (12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg) som krever ekstra oksygenbehandling.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den nødvendige dosen avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad og den enkelte pasients respons. Generelt blir høyere doser administrert i den innledende fasen. Dosen er som regel høyere ved akutte, alvorlige forhold enn ved kroniske sykdommer. Så snart sykdommen er under kontroll, skal pasienten evalueres jevnlig av lege, og dosen skal gradvis trappes ned til lavest effektive dose (se pkt. 4.4).

Ved valg av dose skal også gjeldende retningslinjer for behandling av den enkelte tilstanden vurderes.

Voksne

Anbefalt dose:

- Cerebralt ødem: en startdose på 4–8 mg daglig er anbefalt. Ved akutte situasjoner anbefales en høyere daglig dose på 16–24 mg. Ved strålebehandling som gis som tillegg til standard behandling av ikke-opererbare hjernetumorer, kan det være nødvendig å benytte lave vedlikeholdsdoser med deksametason.

- Akutt alvorlig astma: 16 mg daglig i opptil to dager.

- Akutte alvorlige hudsykdommer: 8-40 mg daglig avhengig av sykdomstype og varighet, etterfulgt av gradvis nedtrapping av dosene.

- Autoimmune sykdommer i den aktive fasen, f.eks. systemisk lupus erythematosus: 6-16 mg daglig.

- Revmatoid artritt: 4 mg deksametason kan administreres ved oppstart eller endring av behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD-er). Ved forekomst av oppblussing skal lavest mulige dose tas i kortest mulig tid. Behandlingen skal ikke overskride tre måneder.

- Profylakse og behandling av kvalme og oppkast, indusert av cytostatika: enkeltdose på 10-20 mg før oppstart av kjemoterapi. Ved akutt oppkast/brekninger: 4-20 mg, avhengig av den emetogene risikoen ved kjemoterapien. Ved vedvarende oppkast/brekninger: 8 mg, 1-2 ganger daglig i en periode på 2-4 dager, avhengig av den emetogene risikoen ved kjemoterapien som benyttes.

- Allergiske reaksjoner, inkludert akutte allergiske reaksjoner: 4-10 mg initialt, etterfulgt av nedtrapping av dosene. Maksimal enkeltdose er 12 mg.

- Behandling av covid-19: 6 mg daglig i opptil 10 dager.

Pediatrisk populasjon
Zeqmelit anbefales kun til barn over 3 måneders alder som har en kroppsvekt på over 7 kg. Maksimal enkeltdose er 16 mg.
- Akutt alvorlig astma: 0,6 mg/kg (maksimalt 16 mg daglig) i opptil to dager.
- Krupp: ved mild til moderat krupp: 0,15-0,6 mg/kg som en enkeltdose. Denne kan om nødvendig gjentas én gang etter 24-48 timer. Ved alvorlig krupp anbefales 0,6 mg/kg i kombinasjon med andre behandlingsalternativer.
- Allergiske reaksjoner, inkludert akutte allergiske reaksjoner: 0,15-0,6 mg/kg.

Dose / Vekt	0,15 mg/kg	0,3 mg/kg	0,6 mg/kg
7 kg	–	–	4 mg
10 kg	–	–	6 mg
13 kg	–	4 mg	8 mg
20 kg	–	6 mg	12 mg
27 kg	4 mg	8 mg	16 mg (maksimal dose)
Dersom nødvendig styrke av legemidlet, beregnet med utgangspunkt i kroppsvekt og dose, ikke er tilgjengelig, skal styrken rundes opp eller ned til nærmeste tilgjengelig styrke eller til nærmeste tilgjengelig kombinasjon av styrker.			

Behandling av covid-19
Anbefalt dose for pediatriske pasienter (ungdom fra 12 år og eldre) er 6 mg én gang daglig i opptil 10 dager. Behandlingsvarighet bør baseres på klinisk respons og den enkelte pasients behov.

Nedsatt leverfunksjon
Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan det være nødvendig å justere dosen (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte
Zeqmelit munnsmeltende film skal tas ut av hver individuelle dosepose på følgende måte:
- Ikke klipp i doseposen
- Åpne kun ved å rive langs avrivningsfliken
- Riv av langsomt
- Sjekk at filmen ikke er skadet
- Ikke klipp eller riv filmen i mindre biter
- Bruk kun film som ikke er skadet

Munnen skal være tom når Zeqmelit administreres. Plasser én film om gangen på tungen med tørre fingre. Filmen løser seg raskt opp i munnen og svelges deretter direkte, uten vann. Dersom pasienten er tørr i munnen, kan vedkommende ta en slurk med vann før administrasjon av Zeqmelit.

Ved behov for høye deksametasondoser (> 48 mg daglig) bør en annen administrasjonsmåte vurderes, f.eks. intravenøs administrasjon.

4.3. Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Binyrebarkinsuffisiens
Dersom langvarig behandling med kortikosteroider er nødvendig, bør risikoen for induksjon av midlertidig binyrebarkinsuffisiens tas i betraktning. På grunn av den langvarige virkningen kan fortsatt administrasjon føre til permanent binyrebarksuppresjon og til slutt atrofi.

I visse situasjoner med fysisk stress (f.eks. feberanfall, ulykke, operasjon, fødsel) kan en midlertidig økning av den daglige glukokortikoiddosen være nødvendig.

Avhengig av dose og behandlingsvarighet kan binyrebarkinsuffisiens indusert av glukokortikoider, vare i noen få måneder og i enkelte tilfeller i over ett år etter at behandlingen er avsluttet. Akutt binyrebarkinsuffisiens kan minimeres gjennom gradvis og planlagt nedtrapping av dosen.

Infeksjoner og vaksiner
På grunn av immunsuppresjon kan behandling med deksametason øke risikoen for bakterie-, virus-, sopp- eller parasittinfeksjoner samt opportunistiske infeksjoner. Symptomene på manifesterte infeksjoner eller infeksjoner under utvikling kan være maskerte, noe som gjør det vanskeligere å stille en diagnose. Latente infeksjoner, inkludert tuberkulose eller hepatitt B, kan bli reaktivert.
Det bør utvises særlig oppmerksomhet i følgende situasjoner:

- Akutte og kroniske bakterieinfeksjoner: bruk spesifikk antibiotikabehandling.
- Hos pasienter med tidligere tuberkulose skal deksametason kun administreres sammen med antituberkulosemidler.
- Lymfadenitt etter BCC-vaksine.
- HbsAg-positiv kronisk hepatitt.
- Akutte virusinfeksjoner, f.eks. hepatitt B, varicella herpes zoster, herpes simplex, poliomyelitt, herpeskeratitt, meslinger.
- Meslinger eller vannkopper: Særlig beskyttelse anbefales til immunsupprimerte pasienter eller pasienter som ikke har hatt meslinger eller vannkopper og som er i kontakt med personer som har meslinger eller vannkopper. Disse virussykdommene kan ha et spesielt alvorlig forløp hos personer som behandles med glukokortikoider.
- Systemisk parasitose og mykose (f.eks. ormer, amøbeinfeksjon): Hos pasienter med signifikant kjent eller mistenkt strongyloidinfestasjon kan glukokortikoider føre til aktivering og spredning.
- Profylaktisk vaksinering med levende vaksiner (mellom 8 uker før og 2 uker etter vaksinering). Administrasjon av inaktiverte vaksiner skal imidlertid generelt vurderes som mulig. Immunresponsen, og dermed også resultatet av vaksinering med inaktiverte vaksiner, kan imidlertid bli kompromittert hvis høye doser av glukokortikoider administreres.

Feokromocytomkrise
Feokromocytom krise, som kan være dødelig, er rapportert etter administrering av systemiske kortikosteroider. Kortikosteroider bør kun gis til pasienter med mistenkt eller identifisert feokromocytom etter en tilstrekkelig risiko/nytte -vurdering.

Diabetes mellitus som er vanskelig å kontrollere
Pasienter med diabetes som er vanskelig å kontrollere, skal følges opp klinisk, og det kan være nødvendig å justere diabetesbehandlingen.

Osteoporose
Avhengig av varighet og dosering av deksametasonbehandlingen forventes en negativ effekt på kalsiummetabolismen. Samtidig administrasjon av kalsium og, ved behov, vitamin D er anbefalt. Hos pasienter med eksisterende osteoporose bør behovet for tilleggsbehandling vurderes. Ved alvorlig osteoporose skal behandling med deksametason kun vurderes ved svært alvorlige tilfeller eller i korte perioder.

Alvorlig hjertesvikt
Pasienter med alvorlig hjertesvikt skal overvåkes nøye.

Hypertensjon som er vanskelig å kontrollere
Pasienter med hypertensjon som er vanskelig å kontrollere, skal få kombinasjonsbehandling med antihypertensiva og overvåkes regelmessig.

Psykiatriske lidelser
Psykiatriske lidelser, slik som hallusinasjoner, emosjonell ustabilitet, irritabilitet, økt aktivitet og psykose, kan forekomme i forbindelse med bruk av kortikosteroider, spesielt ved høye doser (se pkt. 4.8). Som regel oppstår symptomene noen dager eller uker etter oppstart av behandlingen, men i sjeldne tilfeller er det rapportert om symptomer etter en enkelt høy dose. De fleste bivirkninger opphører etter enten dosereduksjon eller seponering av behandlingen, selv om spesifikk behandling

kan være nødvendig. Det skal tas særlige hensyn når bruk av systemiske kortikosteroider vurderes hos pasienter med eksisterende eller tidligere alvorlige affektive lidelser. Nevrologisk og psykiatrisk oppfølging er anbefalt.

Tarmperforasjon
På grunn av risikoen for tarmperforasjon skal deksametason kun administreres i tilfeller av akutt indikasjon og under overvåking ved tilstander som blant annet:

- Alvorlig ulcerøs kolitt med risiko for perforasjon uten peritoneal irritasjon
- Divertikulitt
- Enteroanastomose (umiddelbart etter kirurgi)

Tegn på peritoneal irritasjon etter gastrointestinal perforasjon vil kanskje ikke oppstå hos pasienter behandlet med høye glukokortikoiddoser.

Anafylaktiske reaksjoner
Alvorlige anafylaktiske reaksjoner kan forekomme (se pkt. 4.8).

Myasthenia gravis
Samtidig myasthenia gravis kan initialt bli forverret under behandling med deksametason.

Hypotyreose eller levercirrhose
Effekten av kortikosteroider er forsterket hos pasienter med hypotyreose eller levercirrhose.

Effekt på kalium- og natriumnivåer
Høye doser av deksametason krever egnede kaliumtilskudd og natriumrestriksjoner i kostholdet, og kaliumnivået i plasma bør overvåkes.

Bradykardi
Administrasjon av høye doser av deksametason kan føre til bradykardi.

Tumorlysesyndrom
Det er rapportert om tumorlysesyndrom (TLS) etter markedsføring hos pasienter med hematologiske maligniteter etter bruk av deksametason alene eller i kombinasjon med kjemoterapeutiske midler. Pasienter med høy risiko for TLS, blant annet pasienter med høy grad av proliferasjon, høy tumorbelastning og høy sensitivitet for cytotoksiske midler, skal følges opp nøye, og hensiktsmessige forholdsregler bør tas.

Magesår
Samtidig behandling med legemidler mot magesår anbefales.

Trangvinkelglaukom, åpenvinkelglaukom, sår eller skader på hornhinnen
Nøye oftalmologisk overvåking og hensiktsmessige behandling anbefales.

Synsforstyrrelser
Det er rapportert om synsforstyrrelser ved systemisk og topisk bruk av kortikosteroider. Hvis en pasient opplever symptomer, som f.eks. tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, bør henvisning til oftalmolog vurderes for utredning av mulige årsaker. Årsakene kan inkludere katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer, som for eksempel sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er rapportert etter bruk av systemiske og topiske kortikosteroider.

Behandling av covid-19
Behandling med systemiske kortikosteroider bør ikke avsluttes hos pasienter som allerede blir behandlet med systemiske (orale) kortikosteroider av andre årsaker (f.eks. pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom), men som ikke trenger oksygentilførsel.

Behandlingsvarighet
Behandlingen må begrenses til lavest mulig dose i kortest mulig tid.

Langtidsbehandling
Langtidsbehandling med deksametason krever regelmessig medisinsk overvåking (inkludert oftalmologisk oppfølging hver tredje måned).

Ved seponering av langtidsbehandling med glukokortikoider bør risikoen for forverring eller tilbakefall av underliggende sykdommer, binyrebarkinsuffisiens og abstinenssyndrom tas i betraktning.

Innvirkning på laboratorieprøver
Immunmodulerte undersøkelser (f.eks. allergitester): resultatene kan påvirkes.

Eldre
Eldre pasienter er generelt mer sensitive for risikoene ved deksametasonbehandling, som f.eks. osteoporose. Deksametason skal derfor bare administreres hvis nytte-/risikoforholdet ved behandlingen er nøye evaluert.

Pediatrisk populasjon
Bruk av deksametason til barn må vurderes med fokus på nytte-/risikoforholdet siden deksametason kan forsinke veksten (se pkt. 4.8).

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

NSAID-er
Samtidig bruk av antiinflammatoriske eller antirevmatiske legemidler (f.eks. indometacin eller salicylater) øker risikoen for gastrointestinalt sår og gastrointestinal blødning.

Orale antidiabetika og insulin
Deksametason kan redusere den hypoglykemiske effekten av orale antidiabetika og insulin.

CYP3A4-enzyminduktorer
CYP3A4-enzyminduktorer, som f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbiturater og primidon, kan redusere effekten av kortikosteroider.

CYP3A-hemmere
Det antas at samtidig behandling med CYP3A-hemmere, som f.eks. ketokonazol og itrakonazol, inkludert legemidler som inneholder kobicistat, øker risikoen for systemiske bivirkninger. Denne kombinasjonen skal unngås med mindre fordelen oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger relatert til kortikosteroider. I så fall skal pasientene overvåkes for systemiske reaksjoner på kortikosteroider.

Efedrin
Efedrin kan akselerere glukokortikoidmetabolismen og dermed redusere effekten av glukokortikosteroider.

Kumarinderivater (orale antikoagulantia)
Effekten av kumarinantikoagulantia kan endres (i hovedsak reduseres) ved samtidig behandling med kortikosteroider. Samtidig administrasjon kan gjøre det nødvendig å justere antikoagulantdosen.

Østrogener (f.eks. til prevensjon)
Østrogener kan forlenge halveringstiden til glukokortikoider. Den kliniske effekten av glukokortikoider blir derfor forsterket.

Atropin og andre antikolinerge legemidler
Atropin og andre antikolinerge legemidler kan gi økt intraokulært trykk under behandling med deksametason.

Hjerteglykosider

Glykosideffekten kan forsterkes som følge av kaliummangel på grunn av behandling med deksametason.

Saluretika/laksantia
Samtidig bruk av saluretika/laksantia og deksametason kan forsterke utskillelsen av kalium.

Prazikvantel
Glukokortikoider kan forårsake reduserte nivåer av prazikvantel i blodet.

Klorokin, hydroksyklorokin, meflokin
Det finnes en økt risiko for myopati og kardiomyopati ved samtidig bruk av deksametason og klorokin, hydroksyklorokin eller meflokin.

Immunsuppresiva
Samtidig administrasjon av deksametason og andre immunsupprimerende midler øker mottakeligheten for infeksjoner og potensielle forverringer eller manifestasjoner av latente infeksjoner (f.eks. virus-, bakterie-, sopp-, parasitt- og opportunistiske infeksjoner).

Ciklosporin
Samtidig administrasjon av deksametason og ciklosporin kan føre til en økning i ciklosporinnivået i blodet, noe som gir høy risiko for krampeanfall.

Ikke-depolariserende muskelavslappende midler (rokuronium, vekuronium)
Samtidig administrasjon av ikke-depolariserende muskelavslappende midler kan forlenge muskelavslapningen.

Protirelin
Administrasjon av glukokortikoider kan redusere økningen i tyreoideastimulerende hormon (TSH), noe som kan ha innvirkning på effekten av legemidler som brukes til diagnostiske formål ved tyreoideaproblemer.

Fluorokinoloner
Risikoen for abnormaliteter i sener kan øke ved samtidig bruk av fluorokinoloner.

Somatropin
Effekten av somatropin kan bli redusert ved langvarig behandling med kortikosteroider.

Antacida
Antacida (f.eks. magnesiumhydroksid og aluminiumhydroksid) som brukes samtidig med deksametason kan redusere absorpsjonen av glukokortikoider og forårsake redusert effekt av deksametason. Disse legemidlene skal derfor tas med minst 2 timers mellomrom.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Deksametason passerer placentabarrieren. Under graviditet, særlig i første trimester, skal behandling kun igangsettes etter at mulige risikoer og fordeler er evaluert. Halveringstiden for deksametason kan være forlenget.

Unormal fostervekst kan ikke utelukkes ved langvarig behandling med kortikosteroider under graviditet. Administrasjon av kortikosteroider til drektige dyr kan forårsake unormal fosterutvikling, inkludert ganespalte, hemmet fostervekst og effekter på vekst og utvikling av hjernen. Det finnes ikke evidens for at kortikosteroider fører til økt forekomst av medfødte misdannelser som ganespalte/leppespalte hos mennesker. Se også pkt. 5.3

Glukokortikoidbehandling på slutten av graviditeten gir økt risiko for atrofi i binyrebarken hos fosteret, med behov for gradvis redusert substitusjonsbehandling av det nyfødte barnet.

Amming
Deksametason utskilles i morsmelk. Det er ukjent om deksametason er skadelig for barn som ammes. Deksametason skal likevel kun gis ved amming hvis det er strengt nødvendig. Det anbefales å avslutte amming hvis behandlingen krever høye deksametasondoser.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zeqmelit har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8. Bivirkninger

Forekomst av bivirkninger assosiert med bruk av deksametason er listet opp nedenfor. Listen er basert på bivirkninger rapportert ved bruk etter markedsføring.

Bivirkningsfrekvensen kan ikke fastslås, ettersom disse er observert ved spontanrapportering. Derfor er frekvens for alle nedenfornevnte bivirkninger registrert som «ikke kjent».

Avhengig av dose og behandlingsvarighet kan følgende bivirkninger forekomme i henhold til MedDRA-databasen for organklassesystem.

Organklassesystem	**Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Moderat leukocytose, lymfopeni, eosinopeni og polycytemi.
Endokrine sykdommer	Binyreinsuffisiens. Utvikling av Cushings syndrom (måneansikt, adipositas i overkropp).
Øyesykdommer	Glaukom, katarakt (spesielt i forbindelse med påfølgende subkapsulær opasitet), forverring av symptomer på sår på hornhinnen, sopp-, virus- og bakterieinfeksjoner på øyet, forverring av bakterieinfeksjoner på hornhinnen, ptose, mydriase, kemose, sklerotisk iatrogen perforasjon, chorioretinopati, tåkesyn (se også pkt. 4.4).
Gastrointestinale sykdommer	Magesår, gastrointestinal blødning, pankreatitt, magebesvær.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Forsinket arrdannelse.
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. eksantem), alvorlige anafylaktiske reaksjoner som arytmi, bronkospasme, redusert eller forhøyet blodtrykk, sirkulasjonssvikt, hjertestans.
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Maskering av infeksjoner, manifestering, forverring eller reaktivering av infeksjoner (bakterie-, virus-, sopp-, parasitt- og opportunistiske infeksjoner), aktivering av strongyloidiasis (se pkt. 4.4).
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Natriumretensjon med ødem, økt kaliumutskillelse (som kan føre til arytmier), vektøkning, redusert glukosetoleranse, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, økt appetitt.

Organklassesystem	**Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelatrofi, muskelsvakhet, myopati, abnormaliteter i **sener**, tendinitt, seneruptur, osteoporose (doseavhengig, kan også forekomme etter kortvarige behandlinger), aseptisk osteonekrose, forsinket vekst hos barn, epidural lipomatose, seneruptur. Etter langvarig behandling kan for rask nedtrapping medføre symptomer som muskel- og leddsmerter.
Nevrologiske sykdommer	Økt intrakranielt trykk (særlig hos barn), manifestering og forverring av epilepsi (krampeanfall).
Psykiatriske lidelser	Depresjon, hallusinasjoner, emosjonell ustabilitet, irritabilitet, økt aktivitet, psykose, mani, eufori, angst, søvnforstyrrelser, suicidale tanker.
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Unormal utskillelse av kjønnshormoner (amenoré, hirsutisme, impotens).
Hud- og underhudssykdommer	Steroid akne, røde strekkmerker, hudatrofi, petekkier, telangiektase, ekkymose, hypertrikose, rosacealignende dermatitt (perioral), endringer i hudpigmentering.
Karsykdommer	Hypertensjon, økt risiko for arteriosklerose og trombose, vaskulitt, kapillarskjørhet.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.
~~www.legemiddelverket.no/meldeskjema~~.

4.9. Overdosering

Det finnes ingen kjente tilfeller av akutt forgiftning ved bruk av deksametason. Ved kronisk overdosering forventes en intensivering av rapporterte bivirkninger (se pkt. 4.8), særlig bivirkninger knyttet til det endokrine systemet, stoffskifte og elektrolyttbalanse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glukokortikoider. Deksametason, ATC-kode: H02AB02

Deksametason er et fluorert glukokortikoid med svært kraftig antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt og svak mineralkortikoid effekt. Kortikosteroider hemmer syntesen av prostaglandiner og leukotriener, som er stoffer som medierer de vaskulære og cellulære inflammasjonsprosessene samt immunresponsen. Dette medfører reduksjon av vasodilatasjon, væskeeksudasjon og leukocyttaktivitet, aggregering og degranulering av nøytrofiler, frigjøring av hydrolytiske lysosomale enzymer, produksjon av superoksid-lignende frie radikaler og reduksjon av antallet blodårer med fibrose under kroniske prosesser. Begge virkninger har samme mekanisme som innebærer hemming av fosfolipase A2-syntese, et enzym som frigjør flerumettede fettsyrer, som er prekursører for prostaglandiner og leukotriener.

Deksametason har lang virketid (biologisk halveringstid på 36 timer) og en glukokortikoid effekt som er 7,5 ganger mer potent enn prednison eller prednisolon, og 30 ganger mer potent enn hydrokortison.

Behandling av covid-19
RECOVERY-studien (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)1 er en utprøverinitiert, individuelt randomisert, kontrollert, åpen og adaptiv plattformstudie som undersøker effektene av potensielle behandlinger hos pasienter innlagt på sykehus med COVID-19.

Studien ble gjennomført ved 176 sykehus i Storbritannia.
6425 pasienter ble randomisert til å motta enten deksametason (2104 pasienter) eller standard behandling (4321 pasienter). 89 % av pasientene hadde laboratoriebekreftet SARS-CoV-2-infeksjon.

Ved randomisering fikk 16 % av pasientene respiratorbehandling eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO), 60 % fikk bare oksygen (med eller uten ikke-invasiv ventilasjon) og 24 % fikk ingen av delene.

Pasientenes gjennomsnittsalder var 66,1+/-15,7 år. 36 % av pasientene var kvinner. 24 % av pasientene hadde diabetes i anamnesen, 27 % hadde hjertesykdom og 21 % hadde kronisk lungesykdom.

Primært endepunkt
Mortalitet etter 28 dager var signifikant lavere i deksametasongruppen enn i gruppen som fikk standard behandling. Det ble rapportert om dødsfall hos 482 av 2104 pasienter (22,9 %) i deksametasongruppen og 1110 av 4321 pasienter (25,7 %) i gruppen som fikk standardbehandling (rateforhold, 0,83; 95 % konfidensintervall [KI], 0,75 til 0,93; $p < 0,001$).

I deksametasongruppen var forekomsten av dødsfall lavere enn hos gruppen som fikk standard behandling blant pasienter som fikk respiratorbehandling (29,3 % vs. 41,4 %; rateforhold, 0,64; 95 % KI, 0,51 til 0,81) og hos de som fikk oksygentilførsel uten respiratorbehandling (23,3 % vs. 26,2 %; rateforhold, 0,82; 95 % KI, 0,72 til 0,94).

Deksametason hadde ingen tydelig effekt blant pasienter som ikke fikk noen form for respirasjonsstøtte ved randomisering (17,8 % vs. 14,0 %; rateforhold, 1,19; 95 % KI, 0,91 til 1,55).

Sekundære endepunkter
Pasienter i deksametasongruppen hadde kortere sykehusopphold enn pasientene i gruppen som fikk standard behandling (median, 12 dager vs. 13 dager) og hadde større sannsynlighet for å bli utskrevet i live innen 28 dager (rateforhold, 1,10; 95 % KI, 1,03 til 1,17).

I likhet med det primære endepunktet ble det sett størst effekt mht. utskrivning fra sykehus innen 28 dager blant pasienter som fikk respiratorbehandling ved randomisering (rateforhold1,48; 95 % KI 1,16, 1,90), etterfulgt av kun oksygen (rateforhold, 1,15 ;95 % KI 1,06–1,24) og ingen positiv effekt ble sett blant pasienter som ikke fikk oksygentilførsel (rateforhold, 0,96; 95 % KI 0,85–1,08).

Utfall	Deksametason (n = 2104)	Standard behandling (n = 4321)	Rate- eller risikoforhold (95 % KI)*
	antall/totalt antall pasienter (%)		
Primært utfall			
Mortalitet ved 28 dager	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Sekundært utfall			
Utskrivning fra sykehus innen 28 dager	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Respiratorbehandling eller dødsfall†	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)
Død	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

* Rateforhold er justert for alder når det gjelder utfall av 28-dagers mortalitet og sykehusutskrivning. Risikoforhold er justert for alder når det gjelder utfall av respiratorbehandling eller dødsfall og dets subkomponenter.

† Pasienter som fikk respiratorbehandling ved randomisering, er unntatt fra denne kategorien.

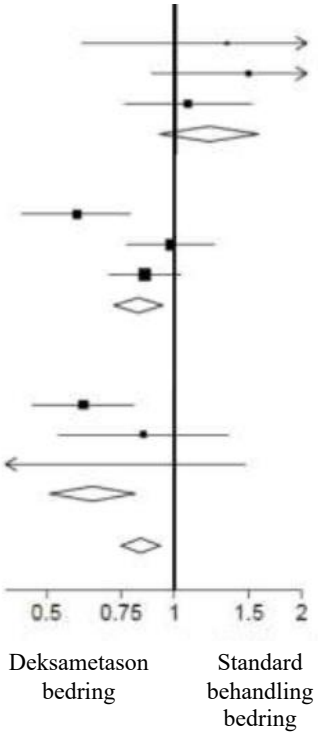
Sikkerhet

Fire alvorlige bivirkninger var assosiert med studiebehandlingen: to forekomster av hyperglykemi, én forekomst av steroid-indusert psykose og én forekomst av øvre gastrointestinal blødning. Alle bivirkningene gikk over.

Analyser av undergrupper

Effekter av allokering til DEKSAMETASON ved mortalitet på dag 28, etter alder og type respirasjonsstøtte ved randomisering

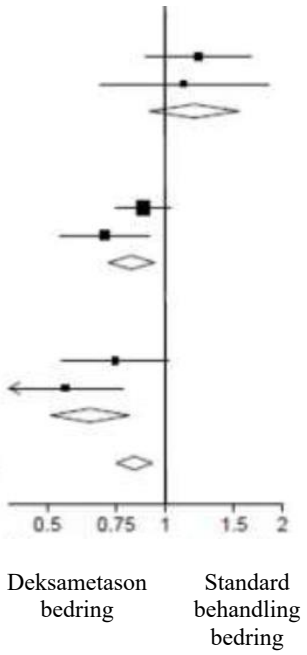
	Deksametason	Standard behandling	RR (95 % KI)
Ingen oksygen (χ^2_1 = 0,70; p = 0,40)			
<70	10/197 (5,1 %)	18/462 (3,9 %)	1,31 (0,60–2,83)
≥70 <80	25/114 (21,9 %)	35/224 (15,6 %)	1,46 (0,88–2,45)
≥80	54/190 (28,4 %)	92/348 (26,4 %)	1,06 (0,76–1,49)
Totalt	**89/501 (17,8 %)**	**145/1034 (14,0 %)**	**1,19 (0,91–1,55)**
Kun oksygen (χ^2_1 = 2,54; p = 0,11)			
<70	53/675 (7,9 %)	193/1473 (13,1 %)	0,58 (0,43–0,78)
≥70 <80	104/306 (34,0 %)	178/531 (33,5 %)	0,98 (0,77–1,25)
≥80	141/298 (47,3 %)	311/600 (51,8 %)	0,85 (0,70–1,04)
Totalt	**298/1279 (23,3 %)**	**682/2604 (26,2 %)**	**0,82 (0,72–0,94)**
Mekanisk ventilasjon (χ^2_1 = 0,28; p = 0,60)			
<70	66/269 (24,5 %)	217/569 (38,1 %)	0,61 (0,46–0,81)
≥70 <80	26/49 (53,1 %)	58/104 (55,8 %)	0,85 (0,53–1,34)
≥80	3/6 (50,0 %)	8/10 (80,0 %)	0,39 (0,10–1,47)
Totalt	**95/324 (29,3 %)**	**283/683 (41,4 %)**	**0,64 (0,51–0,81)**
Alle deltakere	**482/2104 (22,9 %)**	**1110/4321 (25,7 %)**	**0,83 (0,75–0,93)**
			p < 0,001



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

Effekter av allokering til DEKSAMETASON ved mortalitet på dag 28, etter type respirasjonsstøtte ved randomisering og eventuelle tidligere kroniske sykdommer.

	Deksametason	Standard behandling	RR (95 % KI)
Ingen oksygen (χ^2_1 = 0,08; p = 0,78)			
Tidligere sykdom	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)	1,22 (0,89–1,66)
Ingen tidligere sykdom	24/188 (12,8 %)	45/436 (10,3 %)	1,12 (0,68–1,83)
Totalt	**89/501 (17,8 %)**	**145/1034 (14,0 %)**	**1,19 (0,91–1,55)**
Kun oksygen (χ^2_1 = 2,05; p = 0,15)			
Tidligere sykdom	221/702 (31,5 %)	481/1473 (32,7 %)	0,88 (0,75–1,03)
Ingen tidligere sykdom	77/577 (13,3 %)	201/1131 (17,8 %)	0,70 (0,54–0,91)
Totalt	**298/1279 (23,3 %)**	**682/2604 (26,2 %)**	**0,82 (0,72–0,94)**
Mekanisk ventilasjon (χ^2_1 = 1,52; p = 0,22)			
Tidligere sykdom	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)	0,75 (0,54–1,02)
Ingen tidligere sykdom	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)	0,56 (0,40–0,78)
Totalt	**95/324 (29,3 %)**	**283/683 (41,4 %)**	**0,64 (0,51–0,81)**
Alle deltakere	**482/2104 (22,9 %)**	**1110/4321 (25,7 %)**	**0,83 (0,75–0,93) p < 0,001**



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

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Deksametason absorberes raskt og nesten fullstendig i magen og tynntarmen etter oral administrasjon. Biotilgjengelighet etter oral administrasjon er 80–90 %. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1–2 timer etter administrasjon.

Distribusjon
Deksametason binder seg til plasmaalbumin på en doseavhengig måte. Ved høye doser sirkulerer mesteparten fritt i blodplasma, og ved eventuell hypoalbuminemi øker andelen kortikoider som ikke er bundet til proteiner.

Metabolisme og eliminasjon
Halveringstiden for deksametason hos voksne er omtrent 3–6 timer.
Eliminering av deksametason skjer primært gjennom metabolisme. Deksametason metaboliseres primært gjennom hydroksylering i leveren via CYP3A, men også i nyrene via 11-beta-hydroksysteroid-dehydrogenase-isoenzymer. Deksametason og dets metabolitter utskilles i urinen.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon
Farmakokinetikken for deksametason påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon. Terminal halveringstid for deksametason har vist seg å øke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt og kronisk toksisitet
Glukokortikoider har svært lav akutt toksisitet. Det finnes ingen data om eksponering for kronisk toksisitet hos dyr.

Mutagent og teratogent potensial
Resultater av undersøkelser utført med glukokortikoider har ikke vist klinisk relevant gentoksiske egenskaper.

Reproduksjonstoksisitet
I dyrestudier ble ganespalte observert hos rotter, mus, hamstre, kaniner, hunder og primater. I noen tilfeller var disse funnene kombinert med defekter i sentralnervesystemet og hjertefeil. I tillegg kan hemmet fostervekt forekomme. Alle disse effektene ble observert ved høye doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpestoffer

Hypromellose
Glyserol

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

3 år.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Den munnsmeltende filmen er pakket i en dosepose.
Materialet er av polyetylen-aluminium-polyetylentereftalat (PE-Al-PET).

Pakningsstørrelser: 2, 3 eller 5 doseposer
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AcuCort AB
Scheeletorget 1
223 81 Lund
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4 mg: 21-14388
6 mg: 21-14389
8 mg: 21-14390

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. september 2022
Dato for siste fornyelse: 6. oktober 2025

10. OPPDATERINGSDATO

20.03.2026