

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dexamethasone Orifarm 4 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 4 mg deksametasonia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 70 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai lähes valkoinen, tasainen tabletti, toiselle puolelle on kaiverrettu numero "4". Tabletin halkaisija on 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Aivoedeema tai kohonnut kallonsisäinen paine, joka johtuu aivokasvaimesta.
- Rintasyöpä, munasarjasyöpä, eturauhassyöpä tai kivessyöpä, kun halutaan kortikosteroidien vaikutusta.
- Oksentelun ehkäisy pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä.

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 annoksia. Aloitusannosta voidaan ylläpitää tai muuttaa, kunnes potilaan vaste on tyydyttävä.

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 deksametasoni-valmistetta 4–16 mg vuorokaudessa. Lievemmissä tapauksissa riittää suun kautta annettava 2–8 mg 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.

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).

Annoksille, joita ei voida saavuttaa 4 mg:n tabletilla, markkinoilla on saatavilla muita deksametasonia sisältäviä tabletteja.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Systemiset 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 suuriannoksen 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 tuberkuliiniireaktiivisuus, tarkka seuranta on tarpeen taudin reaktivaatorisikin vuoksi. Jos kortikosteroidihoito kestää pitkään, näille potilaille on annettava antibioottiprofylaksiaa.

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 repeämällä. 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.

Pediatriset potilaat

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

Keskoset: 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.

Apuaineet

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkkeiden samanaikainen käyttö deksametasoni-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

Deksametasoni-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 haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten 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 lisää synnyttäneiden epämuodostumien kuten huuli/suulakihalkioiden esiintyvyyttä ihmisillä (ks. myös 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

Deksametasonia 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 koneidenkäyttökykyyn

Deksametasoni-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	Haittavaikutukset
Infektiot	
Yleinen	Lisääntynyt infektioalttius.
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Yliherkkyysreaktiot.
Umpieritys	
Yleinen	Lisämunuaisen suppressio, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, kasvun hidastuminen lapsilla, diabetes mellitus.
Aineenvaihdunta ja ravitus	
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, eksofalmia.
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 kudus	
Yleinen	Akne, hirsutismi.
Melko harvinainen	Ihoatrofia, hidastunut haavojen paraneminen,

	ihotestitulosten vaimeneminen, ihoreaktiot kuten allerginen dermatiitti, urtikaria, angioneuroottinen edeema.
Tuntematon	Petekia, eryteema, mustelmat, liihakohoilu.
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-lisämunaiskuoriakselin 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 seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 edeema. 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

Dexamethasone Orifarm-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 metyyliiprednisoloni 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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 liittyi 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

Maissitärkkelys, esigelatinoitu

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E 551)

Magnesiumstearaatti (E 470b)
Natriumstearyylifumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Valkoiset PVC/PVDC90/alumiiniläpipainopakkaukset pahvikoteloihin pakattuna.

Pakkauskoot: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39978

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.01.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dexamethasone Orifarm 4 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 4 mg dexametason.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 4 mg tablett innehåller 70 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

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

Profylax mot kräkning inducerat av kemoterapi med emetisk effekt: För profylax och terapi av 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.

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

Nedsatt leverfunktion: Dosjustering kan vara nödvändig hos patienter med allvarlig leversjukdom (se

avsnitt 5.2).

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

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Infektioner och vaccinationer

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

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

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

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

Om salicylater ges samtidigt med långtidsbehandling med kortikosteroider bör en reduktion 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 celledningsfrekvens, stor tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel ska följas upp noga och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Pediatrisk population

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

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

Hjälpämnen

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med dexametason kan kräva dosanpassning;

Fenobarbital, fenytoin, karbamazepin

Fenobarbital (som även är en metabolit till primidon), fenytoin och karbamazepin var för sig och i kombination inducerar metabolismen av hydrokortison, prednisolon och metylprednisolon (visat på barn med astma) med ökat dosbehov som följd. Interaktionen gäller sannolikt för hela gruppen

glukokortikoider. Fenytoin inducerar metabolism av dexametason och gör därigenom dexametasonestet otillförlitligt. Samtidigt inducerar dexametason metabolismen av fenytoin med sänkta plasmahalter som följd.

Itrakonazol

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

Rifampicin

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

Primidon

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

Salicylater

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

För detta preparat finns inte modern klinisk dokumentation som kan tjäna som underlag för bedömning av biverkningsfrekvens. Frånsett substitutionsterapi innebär kortikosteroidbehandling alltid en överdosering jämfört med fysiologiska tillståndet. 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 från tillgängliga data).

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

Ingen känd frekvens	Sjukdomskänsla.
Undersökningar	
Vanliga	Negativ kvävebalans.
Mindre vanliga	Viktökning.
Ingen känd frekvens	Nedsatt kolhydrattolerans.

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

Diabetes mellitus kan förvärras och latent diabetes kan bli manifest.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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 aggraveras preexisterande sjukdomstillstånd såsom ulcus, elektrolytrubbningar, infektioner och ödem. De flesta reaktionerna är neuropsykiatriska, men kramper och anafylaxi har observerats. Upprepade stora doser metylprednisolon har gett levernekros och amyloasstegring. Bradyarytmier, ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd observerades vid intravenös tillförsel av stora doser av metylprednisolon och dexametason.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoid, ATC-kod: H02AB02

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

Dexametason metaboliseras huvudsakligen i levern men även i njurarna.

Eliminering

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

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

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier observerades 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
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)
Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39978

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.01.2023