

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pantadexa 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ampulli (1 ml) sisältää 5,0 mg deksametasoninatriumfosfaattia (mikä vastaa 4,6 mg:aa deksametasonifosfaattia, mikä vastaa 3,8 mg:aa deksametasonia).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen Pantadexa 5 mg/ml ampulli sisältää 0,058 mmol (1,33 mg) natriumia ja 0,263 mmol (20 mg) propyleeniglykolia. Katso kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Valmisteen visuaalinen kuvaus: kirkas, väritön tai lähes väritön liuos.

Liuoksen pH: 7,0–8,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pantadexa injektio-/infuusionestettä käytetään erilaisten tulehdustilojen ja autoimmuunisairauksien hoitoon, esimerkiksi:

- **Reuma:** kipu, jäykkyys tai liikerajoitus, etenkin nivelissä ja niihin liittyvissä rakenteissa, mukaan luettuna lihakset, limapussit, jänteet, säikeinen sidekudos.
- **Kollageenitauti:** lupus erythematosus (LED), dermatomyosiitti, polyarteritis nodosa, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura ja nivelreuma.
- **Allergiat:** status asthmaticus, silmän ja siihen liittyvien rakenteiden tulehdustilat, vaikeat yliherkkyysoireet lääkkeille tai hyönteisenpuremille, anafylaktinen sokki, uhkaava allograftisierteen hyljintä.
- **Primäärinen tai sekundaarinen lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, mukaan lukien akuutti vajaatoiminta:** leikkauksen, vaikean stressin tai trauman yhteydessä.

Lisäksi Pantadexa-valmistetta käytetään adjuvanttihoitona aivoturvotuksen hoitoon (ei niissä tapauksissa, joissa turvotus aiheutuu pään vammasta), antiemeettinä syöpähoidon yhteydessä ja palliativiseen hoitoon neoplastisten sairauksien terminaalivaiheessa.

Pantadexa on tarkoitettu koronavirustauti 2019:n (COVID-19) hoitoon aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille nuorille, joiden paino on vähintään 40 kg), jotka tarvitsevat lisähappea.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Pantadexa injektio-/infuusionestettä käytetään, kun tilan vakavuus vaatii nopeaa ja voimakasta oireiden lievitystä tai kun oraalinen hoito ei käy päinsä.

Pantadexa voidaan antaa laskimoon, lihakseen tai paikallisena injektiona. Pantadexa voidaan myös laimentaa infuusionesteellä tai injisoida suoraan siirtoletkuun.

Suuriannoksiset **laskimoinjektiot** on annettava hitaasti, usean minuutin aikana.

Lihakensisäinen injektio annetaan syvälle lihakseen ihonalaisen rasvakudoksen atrofian estämiseksi.

Nivelensisäiset injektiot on annettava ehdottoman aseptisissä oloissa, koska glukokortikoidit heikentävät vastustuskykyä infektioille.

Pantadexa voidaan laimentaa johonkin seuraavista infuusionesteistä tai injisoida suoraan siirtoletkuun ilman että tapahtuu aineosien saostumista.

Infuusionesteet: 0,9 % natriumkloridi, 5 % glukoosi, Ringerin laktaatti.

Annostus

Pantadexa annostus riippuu tilan vaikeusasteesta ja hoitovasteesta. Haittavaikutukset voidaan minimoida käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhimmän mahdollisen ajan tai annostelemalla joka toinen päivä. Potilasta on seurattava tiheästi, jotta annos saadaan sovituksi taudin aktiivisuuden mukaan. Ellei suotuisaa vaikutusta havaita parin päivän sisällä, glukokortikoidihoidon jatkamista ei suositella.

Systemihoitoon riittää yleensä 0,05–0,20 mg/kg/vrk. Heti kun oireet lievittyvät, annosta pienennetään kliinistä kuvaa jatkuvasti seuraten pienimpään mahdolliseen, tai lopetetaan asteittain kokonaan.

Pantadexa-valmisteen käytössä **lapsilla** on noudatettava varovaisuutta, sillä glukokortikoidit voivat aiheuttaa kasvun viivästyistä. Päivittäinen annos tulee määritellä jokaiselle lapselle yksilöllisesti lääkärin toimesta.

Hätätilanteissa (esim. anafylaksi, akuutti vaikea astma tai aivoödeemat, jotka eivät liity pään vammaan) tarvitaan tuntuvasti suurempia annoksia. Aloitusannos on 10–20 mg (aikuiset) laskimoon ja sen jälkeen 6 mg laskimoon tai lihakseen kuuden tunnin välein, kunnes tyydyttävä vaste on saavutettu. Sen jälkeen annostusta vähitellen pienennetään.

Covid-19:n hoito:

Aikuispotilaille 7,89 mg laskimonsisäisesti (mikä vastaa 6 mg:aa deksametasonia), kerran päivässä enintään 10 päivän ajan.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisille potilaille (vähintään 12-vuotiaille nuorille) suositellaan 7,89 mg/annos laskimonsisäisesti (mikä vastaa 6 mg:aa deksametasonia), päivittäin enintään 10 päivän ajan.

lääkkäät, munuaisten vajaatoiminta, maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse mukauttaa.

Paikallishoitoon suositellaan seuraavia annoksia:

- niveleen: 2–4 mg suuriin ja 0,8–1 mg pikkuniveleihin
- limapussiin: 2–4 mg,
- jännetuppeen: 0,4–1 mg.

Injektioiden väli on 3–5 päivää – 2–3 viikkoa.

Hoidon aikana tapahtuva sairastuminen, trauma tai kirurginen toimenpide vaativat tilapäistä annostuksen suurentamista.

Pitkäaikaishoito on aina **lopetettava** vähitellen akuutin lisämunuaisen toiminnanvajakuksen välttämiseksi. Annostusta pienennetään useiden viikkojen tai kuukausien aikana annoksesta ja hoidon kestosta riippuen. Tämän tulee tapahtua antamalla päivittäin, tai mieluiten kerta-annoksena aamulla joka toinen päivä, yksi annos oraalista glukokortikoidia, esim. prednis(ol)onia, jolla on lyhyempi biologinen puoliintumisaika kuin deksametasonilla. Jos glukokortikoidihoito on lopetettu sen kestänyt pitkään, se joudutaan ehkä tilapäisesti aloittamaan uudestaan.

"Vieroitusoireisto" on mahdollinen ja siihen kuuluvat kuume, lihas- ja nivelkivut, riniitti, konjunktiviitti, kivuliaat kutiavat ihokryhmyt ja painonlasku.

Liian nopea glukokortikoidiannostuksen pienentäminen hoidon kestänyt pitkään voi johtaa akuuttiin lisämunuaisen vajaatoimintaan, verenpaineen laskuun ja kuolemaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Systeminen tai paikallinen infektio hoidettavassa nivelessä tai sen ympäristössä, ellei erityistä mikrobilääkitystä käytetä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- Vaikeat allergiset reaktiot:

Parenteraalista kortikosteroidihoitoa saavilla potilailla on esiintynyt harvoin anafylaktoidisia/anafylaktisia reaktioita, joihin on voinut liittyä sokki. Asianmukaisiin varotoimiin on ryhdyttävä, jos potilas on saanut aiemmin allergisia reaktioita kortikosteroideista.

- Tuumorinhajoamisoireyhtymä:

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, kuten potilaat, joilla on suuri proliferatioopeus, suuri kasvaintaakka ja suuri herkkyys sytotoksisille aineille, on seurattava tarkkaan, ja asianmukaiset varotoimet ovat tarpeen.

- Rokotteet:

Eläviä rokotteita ei pidä antaa henkilöille, joilla on heikentynyt immuunivaste. Vasta-ainemuodostus muille rokotteille voi vähetä.

- Vesirokko:

Vesirokko on erityinen huolenaihe, koska tämä normaalisti ohimenevä sairaus voi immunosuppression yhteydessä olla fataali. Jos vesirokko todetaan, se vaatii kiireellisesti erikoislääkärin hoitoa.

Kortikosteroidihoitoa ei pidä lopettaa, ja annosta voidaan joutua jopa lisäämään.

- Näköhäiriö:

Systemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

- Lisämunuaiskuoren atrofia:

Lisämunuaiskuoren atrofia kehittyy pitkäaikaishoidossa ja voi jatkua vuosia hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi pitkään kestänyt kortikoidihoito on aina lopetettava vähitellen akuutin lisämunuaisen vajaatoiminnan välttämiseksi, ja annostusta pienennetään useiden viikkojen tai kuukausien aikana annoksen ja hoidon keston mukaan. Pitkäaikaishoidon aikana ilmenevä sairaus, trauma tai kirurginen toimenpide vaatii tilapäistä annostuksen lisäämistä. Jos kortikosteroidihoito on lopetettu sen kestänyt pitkään, se voidaan joutua aloittamaan tilapäisesti uudestaan.

Katso myös kohta 4.2, kappale ”Pitkäaikaishoito”.

Systeemisten glukokortikoidien käyttöä on harkittava tarkkaan potilailla, joilla on jokin seuraavista tiloista, ja potilaita on seurattava tiheään:

- Osteoporoosi (postmenopausaaliset naiset erityinen riskiryhmä)
- Hypertensio tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
- Vaikea senhetkinen tai aikaisemmin sairastettu mielialahäiriö (etenkin aikaisempi steroidipsykoosi)
- Diabetes mellitus (tai diabetesta suvussa)
- Sairastettu tuberkuloosi
- Glaukooma (tai glaukoomaa suvussa)
- Aiempi glukokortikoidin indusoima myopatia
- Maksan toimintahäiriö
- Munuaisten vajaatoiminta
- Epilepsia
- Peptinen haavauma

Kortikosteroideja ei tule käyttää päävammojen ja aivohalvauksen hoidossa, koska on epätodennäköistä, että siitä on hyötyä ja se saattaa olla jopa haitallista.

- Anti-inflammatoriset/Immunosuppressiiviset vaikutukset:

Glukokortikoidihoito on epäspesifinen, tukahduttaa sairauden oireet ja heikentää infektionvastustuskykyä. Kliininen kuva voi usein olla epätyyppinen, ja vaikeat infektiot kuten septikemia ja tuberkuloosi voivat peittyä ja edetä pitkälle ennen kuin ne havaitaan. Tarvittaessa glukokortikoidihoitoon on liitettävä tehokas antimikrobiaikitys.

- Epiduraaliseen käyttöön liittyvät vakavat neurologiset haittavaikutukset:

Vakavia neurologisia haittavaikutuksia, joista joidenkin seurauksena on ollut kuolema, on raportoitu kortikosteroidien epiduraalisen injektion yhteydessä. Raportoituja haittavaikutuksiin kuuluvat, niihin kuitenkaan rajoittumatta, selkäydinfarkti, alaraajahalvaus, neliraajahalvaus, kortikaalinen sokeus ja aivohalvaus. Näitä vakavia haittavaikutuksia on raportoitu sekä fluoroskopian käytön yhteydessä, että ilman fluoroskopiaa. Kortikosteroidien epiduraalisen käytön turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole varmistettu, eikä kortikosteroideja ole hyväksytty tähän käyttöön.

- Covid-19 hoitoon:

Systeemistä kortikosteroidihoitoa ei pidä lopettaa, jos potilas saa jo systeemistä (suun kautta otettavaa) kortikosteroidihoitoa muusta syystä (esim. keuhkohtaumatautia sairastavat potilaat) mutta ei tarvitse lisähappea.

- Feokromosytoomakriisi:

Feokromosytoomakriisi voi johtaa kuolemaan, ja sitä on raportoitu systeemisten kortikosteroidien annon jälkeen. Kortikosteroideja saa antaa potilaille, joilla on todettu tai joilla epäillä olevan feokromosytooma, vain asianmukaisen riski-hyötyarvion jälkeen.

Pediatriiset potilaat:

Ennenaikaiset vastasyntyneet: Saatavilla oleva näyttö viittaa siihen, että pitkäkestoisia, hermoston kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia on esiintynyt, kun keskosa, joilla on krooninen keuhkosairaus, on hoidettu varhaisessa vaiheessa (< 96 tuntia) aloitusannoksilla 0,25 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.

Glukokortikoidit voivat aiheuttaa annos-vasteesta johtuvaa lapsuuden ja nuoruuden kasvun viivästymistä, joka voi olla peruuttamaton.

Hypertrofinen kardiomyopatia

Hypertrofisesta kardiomyopatiasta on tehty ilmoituksia ennenaikaisesti syntyneillä vauvoilla, joille on annettu systeemisesti kortikosteroideja, mukaan lukien deksametasonia. Suurimmassa osassa

ilmoitettuja tapauksia haittavaikutus korjaantui, kun hoito lopetettiin. Systemisesti deksametasonilla hoidettavien keskosten sydämen toimintaa ja rakennetta on arvioitava ja seurattava (kohta 4.8).

Pantadexa sisältää propyleeniglykolia (ks. kohta 2). Yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille.

Läkkäät potilaat

Yleiset systeemisten glukokortikoidien haittavaikutukset voivat aiheuttaa vakavampia seurauksia iäkkäillä, etenkin osteoporoosia, hypertensiota, hypokaleemiaa, diabetesta, infektioltautta ja ihon ohenemista. Tarkka kliininen seuranta on tarpeen hengenvaarallisten reaktioiden välttämiseksi. Pitkäaikainen ja toistuva glukokortikoidien käyttö kuormitetuissa nivelissä voi vaikeuttaa nivelen degeneraatiota entisestään. Se johtuu luultavasti sairaan nivelen liikarasituksesta, kun kipu ja muut oireet hellittävät

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rifampisiini, rifabutiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, primidoni ja aminoglutetimidi kiihdyttävät glukokortikoidien metaboliaa, ja terapeuttinen vaikutus voi heiketä.

Deksametasoni on kohtalainen CYP3A4:n induktori. Deksametasonin anto samanaikaisesti CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkkeiden (mm. indinaviiri, erytromysiini) kanssa voi lisätä niiden puhdistumaa, mikä johtaa näiden lääkkeiden pienempiin pitoisuuksiin plasmassa.

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.

Glukokortikoidit voivat estää sokeritautilääkkeiden (insuliini mukaan lukien), verenpainelääkkeiden ja diureettien vaikutusta ja voimistaa asetatsolamidin, loop-diureettien, tiatsididiureettien ja karbenoksolonin hypokaleemista vaikutusta.

Kumariiniantikoagulanttien vaikutus voi voimistua samanaikaisen glukokortikoidihoidon aikana, ja veren hyytymisarvoja, esim. protrombiiniaikaa, on seurattava tarkoin spontaanivuodon välttämiseksi.

Salisylaattien munuaispuhdistuma lisääntyy glukokortikoidihoidon aikana, ja hoidon lopettaminen voi johtaa salisylaattimyrkytykseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on todettu hedelmällisyyden heikentymistä naarailla (katso kohta 5.3). Tietoa vaikutuksista urosten hedelmällisyyteen ei ole.

Raskaus

Deksametasoni läpäisee istukan helposti.

Kortikosteroidien antaminen tiineille eläimille voi aiheuttaa sikiönkehityksen poikkeavuuksia, mukaan lukien suulakihalkioita, sikiön kasvun hidastumista ja vaikutuksia aivojen kasvuun ja kehitykseen. Ei ole näyttöä siitä, että kortikosteroidit lisääisivät synnynnäisten epämuodostumien, kuten suulakihalkion/huulihalkion esiintyvyyttä ihmisissä. Ks. myös kohta 5.3.

Vastasyntyneellä voi teoriassa esiintyä hypoandrenalismia syntymää edeltävän glukokortikoideille altistumisen seurauksena.

Tutkimuksissa on osoitettu, että vastasyntyneiden hypoglykemiaan riski on suurentunut, kun kortikosteroideja, myös deksametasonia, on annettu lyhytaikaisesti raskauden aikana naisille, joilla oli myöhäisen ennenaikaisen synnytyksen riski.

Systeemiset glukokortikoidit voivat pitkäkestoisessa tai toistuvassa käytössä raskauden aikana lisätä kohdunsisäisen kasvun hidastumisen riskiä. Viittauksia lyhytkestoisen käytön, kuten vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymän profylaktisen hoidon, aiheuttamaan kohdunsisäisen kasvun hidastumiseen ei ole. Jos kortikosteroidien käyttö on välttämätöntä (esim. vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymän estäminen) ja raskaus jatkuu normaalisti, äiti voidaan hoitaa kuin hän ei olisi raskaana.

Potilaita, joilla on pre-eklampsia tai nesteretentioa, tulee seurata tarkasti.

Imetys

Kortikosteroideja tiedetään löytyvän äidinmaidosta, mutta ei tiedetä missä määrin deksametasoni erittyy äidinmaitoon.

Kuten kaikkia lääkkeitä, kortikosteroideja tulee määrätä vain, kun sen hyödyt äidille ja lapselle ylittävät riskit.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Glukokortikoidit voivat aiheuttaa mielialanvaihteita tai näköhäiriöitä. Jos niitä ilmenee, on varottava autolla-ajoa ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Glukokortikoidien odotettavissa olevien haittavaikutusten ilmaantuvuus on yhteydessä annokseen, annosteluajankohtaan ja hoidon keston. Lääkäriin on tasapainotettava glukokortikoidien terapeuttinen vaikutus ja haittavaikutusriski käyttämällä pienintä mahdollista tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan, mieluiten joka toisen päivän hoitokaavion mukaan.

Haittavaikutusten varhainen havaitseminen ja asianmukainen hoito voivat minimoida mahdollisesti vaikeat glukokortikoidihoidon komplikaatiot.

- Endokriiniset ja metaboliset sairaudet:

Hypotalamus-aivolisäke-lisämunua isakselin suppressio, kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla, kuukautisten epäsäännöllisyys ja poisjääminen. Cushingin kasvomuutokset, hirsutismi, painonnousu, heikentynyt hiilihydraattien sieto ja sokeritautilääkityksen tarpeen lisääntyminen. Negatiivinen proteiini- ja kalsiumtasapaino. Ruokahalun lisääntyminen.

- Infektiot ja infestaatiot:

Anti-inflammatoriset ja immunosuppressiiviset vaikutukset:

Lisääntynyt infektioalttius ja vakavien infektioiden kliinisten oireiden peittyminen, opportunisti-infektiot, tuberkuloosin aktivoituminen. Vaikean vesirokon kehittymisen riski, joka voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

- Muskuloskeletaaliset ja sidekudoksen sairaudet:

Osteoporoosi, selkänikamien ja pitkien luiden murtumat, avaskulaarinen osteonekroosi, jänneruptuura ja proksimaalinen myopatia.

- Neste- ja elektrolyyttihäiriöt:

Natriumin ja veden retentio, hypertensio, kaliumhukka, hypokaleeminen alkaloosi.

- Sydänsairaudet:

Hypertrofinen kardiomyopatia ennenaikaisesti syntyneillä vauvoilla (ks. kohta 4.4).

- **Psykiatriset häiriöt**

Euforia, psykologinen riippuvuus, depressio, insomnia, skitsofrenian paheneminen.

- **Hermoston häiriöt:**

Kallonsisäisen paineen nousu ja papillödeema lapsilla (pseudotumour cerebri), tavallisesti hoidon lopettamisen jälkeen. Epilepsian paheneminen.

- **Silmäsairaudet**

Silmänpaineen nousu, glaukooma, papillödeema, posteriorinen subkapsulaarinen kaihi, kornean ja skleran oheneminen, silmän virus- tai sieni-infektioiden paheneminen, korioretinopatia, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4).

- **Gastrointestinaaliset sairaudet:**

Dyspepsia, peptinen haavauma, perforaatio ja verenvuoto, akuutti pankreatiitti, kandidiaasi.

- **Ihon ja ihonalaiskudoksen sairaudet:**

Huonontunut paraneminen, ihoatrofia, mustelmat, telangiektasiat, striamuodostus, akne.

- **Yleiset oireet**

Yliherkkyyttä, myös anafylaksiaa ja angioedeemaa on raportoitu. Leukosytoosi ja tromboembolia.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Glukokortikoidin liika-annosta on vaikea määrittellä, koska terapeutinen annos vaihtelee indikaation ja potilaan tarpeiden mukaan. Massiiviset laskimonsisäiset glukokortikoidiannokset pulssihoitona hätätilanteissa ovat suhteellisen haitattomia. Glukokortikoidivaikutus voi ilmetä liian voimakkaana. Hoito on oireenmukaista ja tarpeen mukaan tukivoittoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät kortikosteroidit, Glukokortikoidit, ATC-koodi: H02AB02

Pantadexa-valmisteen vaikuttava aine on deksametasoninatriumfosfaatti, joka hydrolysoituu nopeasti deksametasoniksi. Deksametasoni on synteettinen glukokortikoidi, jonka anti-inflammatorinen vaikutus on noin 7-kertainen prednisoloniin ja 30-kertainen hydrokortisoniin verrattuna.

Glukokortikoidit vaikuttavat hypotalamus-hypofyysiakseliin spesifisissä solukalvoseptoreissa. Muihin kudoksiin glukokortikoidit diffundoituvat solukalvon läpi ja sitoutuvat spesifisiin sytoplasmareseptoreihin, jotka sen jälkeen siirtyvät tumaan ja stimuloivat proteiinisynteesiä. Glukokortikoideilla on antiallerginen, antitoksinen, antisokki-, antipyreettinen ja immunosuppressiivinen vaikutus.

Deksametasonilla on vain vähäinen mineralokortikoidivaikutus, jonka vuoksi se sopii käytettäväksi potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta tai hypertensio.

RECOVERY-tutkimus (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY)¹ on tutkijalähtöinen, yksilöllisesti satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, adaptiivinen alustatutkimus, jossa arvioidaan potentiaalisten hoitojen vaikutuksia COVID-19:n takia sairaalassa hoidettavilla potilailla.

Tutkimus tehtiin 176 sairaalaorganisaatiossa Isossa-Britanniassa.

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

Satunnaistamisen yhteydessä 16 % potilaista sai invasiivista hengityskonehoitoa tai ECMO-hoitoa (veren kehonulkoisen happeuttaminen), 60 % pelkästään happea (non-invasiivisen ventilaation kanssa tai ilman sitä) ja 24 % ei saanut kumpaakaan.

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

Ensisijainen pääte tapahtuma

Kuolleisuus päivän 28 kohdalla oli deksametasoniryhmässä merkitsevästi pienempi kuin tavallisen hoidon ryhmässä. Kuolemia raportoitiin 482 tapausta deksametasoniryhmän 2104 potilaasta (22,9 %) ja 1110 tapausta tavallisen hoidon ryhmän 4321 potilaasta (25,7 %) (määräsuhde 0,83; 95 %:n luottamusväli [LV], 0,75–0,93; $P < 0,001$).

Deksametasoniryhmässä kuolemien esiintyminen oli vähäisempää kuin tavallisen hoidon ryhmässä invasiivista hengityskonehoitoa saavilla potilailla (29,3 % vs. 41,4 %; määräsuhde, 0,64; 95 %:n luottamusväli, 0,51–0,81) ja potilailla, jotka saavat lisähappea ilman invasiivista hengityskonehoitoa (23,3 % vs. 26,2 %; määräsuhde, 0,82; 95 %:n luottamusväli, 0,72–0,94).

Deksametasonilla ei ollut selkeää vaikutusta niiden potilaiden hoidossa, jotka eivät saaneet mitään hengitystukea satunnaistamisen yhteydessä (17,8 % vs. 14,0 %; määräsuhde, 1,19; 95 %:n luottamusväli, 0,91–1,55).

Toissijaiset pääte tapahtumat

Deksametasoniryhmän potilaiden sairaalahoidon kesto oli lyhyempi kuin tavallisen hoidon ryhmän potilaiden (mediaani, 12 päivää vs. 13 päivää) ja suurempi todennäköisyys kotiutukseen elossa 28 päivän kuluessa (määräsuhde, 1,10; 95 %:n luottamusväli, 1,03–1,17).

Ensisijaisen päätetapahtuman mukaisesti suurin vaikutus kotiutukseen 28 päivän kuluessa havaittiin potilailla, jotka saivat invasiivista hengityskonehoitoa satunnaistamisen yhteydessä (määräsuhde 1,48; 95 %:n luottamusväli 1,16, 1,90), ja seuraavaksi suurin vaikutus oli pelkästään happea saaneessa ryhmässä (määräsuhde 1,15; 95 %:n luottamusväli 1,06–1,24). Hyötyä ei havaittu olevan potilaille, jotka eivät saaneet happea (määräsuhde 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,85–1,08).

¹ <http://www.recoverytrial.net/>

Tulokset	Deksametasoni (N = 2104)	Tavallinen hoito (N = 4321) <i>potilaiden määrä/kokonais- määrä (%)</i>	Määräsuhte tai riskisuhte (95 %:n luottamusväli) *
Ensisijainen tulos			
Kuolleisuus päivän 28 kohdalla	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Toissijaiset tulokset			
Kotiutettu 28 päivän kuluessa	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Invasiivinen hengityskonehoito tai kuolema †	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84–1,01)
Invasiivinen 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)

* Määräsuhteet on mukautettu iän mukaan 28 päivän kuolleisuuden ja sairaalahoidon tuloksiin nähden. Riskisuhteet on mukautettu iän mukaan invasiivisen hengityskonehoidon tai kuoleman ja sen osien suhteen.

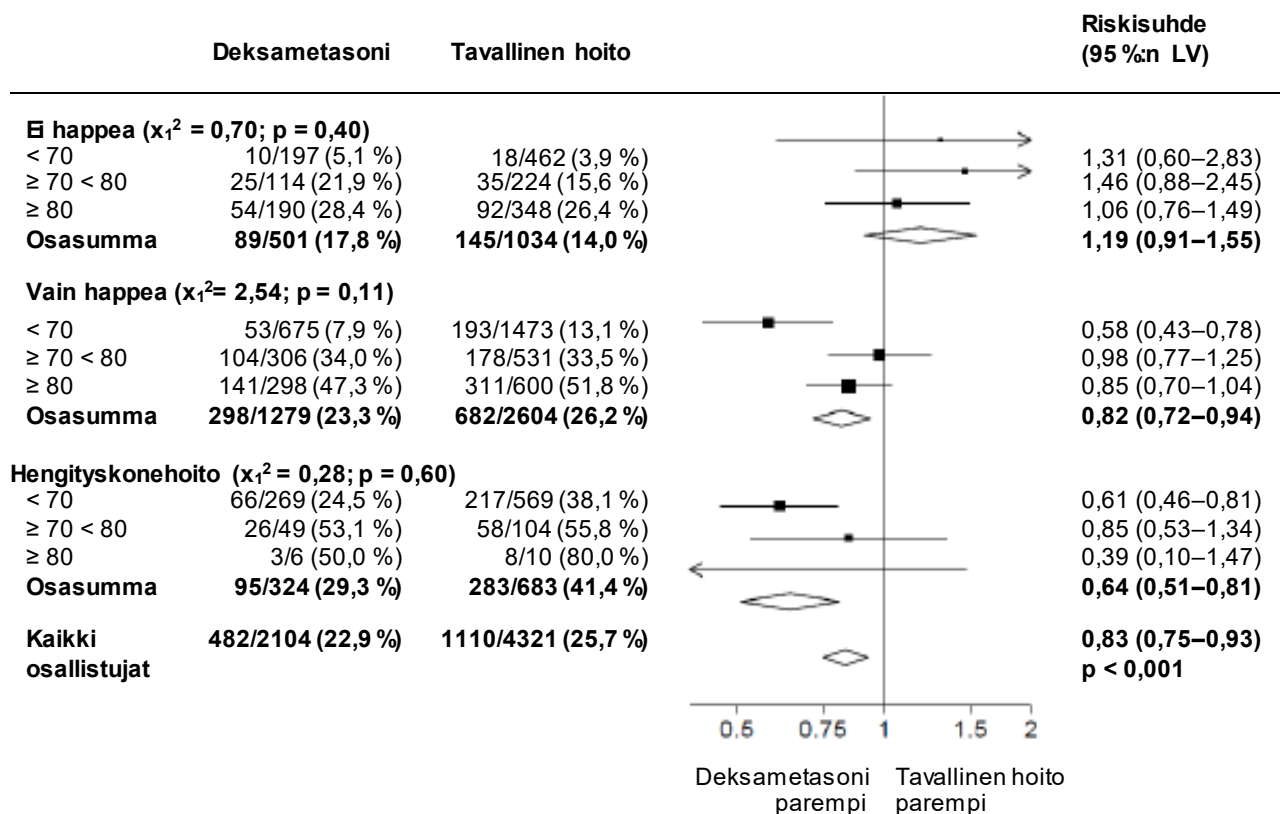
† Tähän luokkaan eivät kuulu potilaat, jotka saivat invasiivista hengityskonehoitoa satunnaistamisen yhteydessä.

Turvallisuus

Tutkimushoitoon liittyi neljä vakavaa haittatapahtumaa (SAE): kaksi hyperglykemia-tapausta, yksi steroidien aiheuttama psykoositapaus ja yksi ruoansulatuskanavan yläosan verenvuoto. Kaikki tapahtumat olivat korjautuvia.

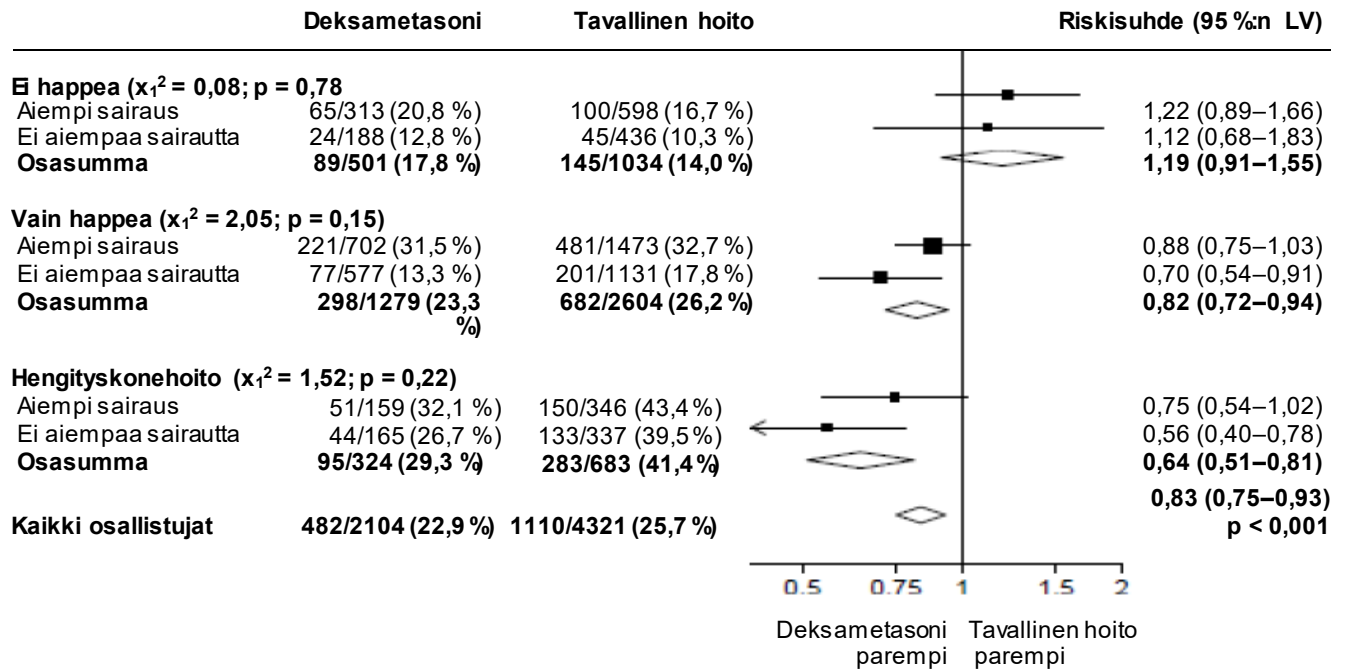
Alaryhmäanalyysit

DEKSAMETASONIN kohdentamisen vaikutukset 28 päivän kuolleisuuteen satunnaistamisen yhteydessä iän ja saadun hengitystuen mukaan.²



2 (lähde: Horby P. ym., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

DEKSAMETASONIN kohdistamisen vaikutukset 28 päivän kuolleisuuteen satunnaistamisen yhteydessä saadun hengitystuen mukaan ja mikä tahansa aiempi krooninen sairaus. ³



5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Pantadexa-injektion jälkeen deksametasoninatriumfosfaatti hydrolysoituu nopeasti deksametasoniksi. Annettaessa 20 mg deksametasonia laskimoon huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 5 minuutissa. Lihakseen annettavan injektion jälkeen deksametasonin suurin plasmapitoisuus on 1 tunnin jälkeen.

Jakautuminen

Deksametasoni sitoutuu (ad 77 %:sti) plasmaproteiineihin, pääosin albumiiniin. Deksametasoni kertyy maksaan, munuaisiin ja lisämunuaisiin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Metabolia maksassa on hidasta ja erittyminen tapahtuu lähinnä virtsaan, suureksi osaksi konjuogoitumattomina steroideina. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 3,5–4,5 tuntia, mutta koska vaikutukset kestävät pitempään kuin merkitsevät steroidipitoisuudet plasmassa, puoliintumisaikalla plasmassa ei ole sanottavaa merkitystä ja biologinen puoliintumisaika on merkityksellisempi.

Deksametasonin biologisen aktiivisuuden puoliintumisaika on 36–54 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeissa on havaittu suulakihalkioita rotilla, hiirillä, hamstereilla, kaneilla, koirilla ja kädellisillä: näitä ei ole havaittu hevosilla eikä lampailla. Joissakin tapauksissa näihin poikkeavuuksiin liittyi keskushermosto- ja sydänvikoja. Kädellisillä havaittiin vaikutuksia aivoissa altistuksen jälkeen. Lisäksi sikiön kasvu voi hidastua. Kaikkia näitä vaikutuksia havaittiin käytettäessä suuria annoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

3 (lähde: Horby P. ym., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Dinatriumedetaatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Propyleeniglykoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Laimennosten kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa tai säilytettäessä huoneenlämmössä (15–25°C) laimennettuna johonkin kohdassa 6.6 lueteltuihin nesteisiin.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C:ssa.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa suojattuna valolta.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

10 x 1 ml.

1 ml:n tyyppi I ruskea lasiampulli.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Pantadexa voidaan laimentaa konsentraatioon 0,4 mg/ml asti johonkin seuraavista infuusionesteistä: 0,9 % natriumkloridi, 5 % glukoosi, Ringerin laktaatti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PANPHARMA
ZI du Clairay
35133 Luitré - Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr 39938

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.12.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pantadexa 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ampull (1 ml) innehåller 5,0 mg dexametasonnatriumfosfat (motsvarande 4,6 mg dexametasonfosfat, motsvarande 3,8 mg dexametason).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ampull Pantadexa 5 mg/ml innehåller 0,058 mmol (1,33 mg) natrium och 0,263 mmol (20 mg) propylenglykol. Se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Visuell inspektion av preparatet: klar, färglös eller nästan färglös lösning.

Lösningens pH: 7,0 – 8,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pantadexa lösning för injektion/infusion används för behandling av olika inflammatoriska och autoimmuna sjukdomar, såsom:

- **Reumatism:** smärta, stelhet eller rörelsebegränsning, särskilt i leder och tillhörande strukturer, inklusive muskler, slemhäckor, senor, fibrös bindväv.
- **Kollagensjukdom:** lupus erythematosus (LED), dermatomyosit, polyarteritis nodosa, idiopatisk trombocytopen purpura och reumatoid artrit.
- **Allergier:** status asthmaticus, inflammation i ögat och tillhörande strukturer, svåra överkänslighetsreaktioner mot läkemedel eller insektsbett, anafylaktisk chock, hotande avstötning av allotransplantat.
- **Primär eller sekundär binjurebarksinsufficiens inklusive akut insufficiens:** i samband med operation, vid svår stress eller trauma.

Dessutom används Pantadexa för adjuvant behandling vid hjärnödemed (ej då svullnaden beror på huvudskada), som antiemetikum vid cancerbehandling och inom palliativ behandling och i slutskedet av neoplastiska sjukdomar.

Pantadexa är indicerat för behandling av coronavirussjukdom 2019 (COVID-19) hos vuxna och ungdomar (12 år och äldre med en kroppsvikt på minst 40 kg) som behöver kompletterande syrgasbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Pantadexa lösning för injektion/infusion används då tillståndets svårighetsgrad förutsätter snabb och kraftig symtomlindring eller då oral behandling inte är möjlig.

Pantadexa kan ges intravenöst, intramuskulärt eller genom lokal injektion. Pantadexa kan också spädas med infusionsvätska eller injiceras direkt i överföringslangen.

Injektion av höga doser i **en ven** ska ges långsamt, under flera minuter.

Intramuskulär injektion ges djupt i en muskel för att förhindra atrofi i subkutan fettvävnad.

Intraartikulär injektion ska ges under strikt aseptiska förhållanden eftersom glukokortikoider minskar motståndskraften mot infektioner.

Pantadexa kan spädas med någon av följande infusionsvätskor eller injiceras direkt i överföringsslangen utan utfällning av produktens beståndsdelar.

Infusionsvätskor: 0,9 % natriumklorid, 5 % glukos, Ringers laktat.

Dosering

Doseringen av Pantadexa beror på tillståndets svårighetsgrad och på behandlingssvaret. Biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid eller genom dosering varannan dag. Patienten ska följas noggrant för att anpassa dosen efter sjukdomsaktiviteten. Om ingen positiv effekt observeras inom ett par dagar rekommenderas inte fortsatt glukokortikoidbehandling.

Vid **systemisk behandling** är 0,05–0,20 mg/kg/dygn vanligtvis tillräckligt. Så snart symptomen lindras ska dosen minskas till lägsta möjliga nivå med kontinuerlig uppföljning av den kliniska bilden, eller gradvis sättas ut helt.

Pantadexa bör användas med försiktighet **hos barn** eftersom glukokortikoider kan orsaka försenad tillväxt. Den dagliga dosen måste bestämmas individuellt för varje barn av en läkare.

I akuta situationer (t.ex. anafylaxi, akut svår astma eller hjärnödem som inte beror på huvudskada) krävs betydligt högre doser. Startdosen är 10–20 mg (vuxna) intravenöst följt av 6 mg intravenöst eller intramuskulärt var sjätte timme tills ett tillfredsställande svar har uppnåtts. Därefter ska dosen gradvis minskas.

För behandling av Covid-19:

Vuxna patienter 7,89 mg intravenöst (vilket motsvarar 6 mg dexametason), en gång dagligen i upp till 10 dagar.

Pediatrik population

Pediatrika patienter (ungdomar i åldern 12 år och äldre) rekommenderas 7,89 mg/dos intravenöst (vilket motsvarar 6 mg dexametason) en gång dagligen i upp till 10 dagar. Behandlingslängden bör styras av kliniskt svar och individuella patientbehov.

Äldre, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Vid lokal behandling rekommenderas följande doser:

- i leder: 2–4 mg i stora och 0,8–1 mg i små leder,
- i slem säcken: 2–4 mg,
- senskidan: 0,4–1 mg.

Injektionsintervallet är mellan 3–5 dagar och 2–3 veckor.

I händelse av sjukdom, trauma eller kirurgiska ingrepp under behandlingen krävs en tillfällig dosökning.

Långtidsbehandling ska alltid **sättas ut** gradvis för att undvika akut binjureinsufficiens. Dosen ska reduceras under flera veckor eller månader beroende på dos och behandlingstid. Dosreduktion ska utföras med en dos peroral glukokortikoid med en kortare biologisk halveringstid än dexametason, t.ex. prednis(ol)on, som ges dagligen eller helst som en engångsdos på morgonen varannan dag. Om glukokortikoidbehandlingen avslutas efter en längre

tids användning kan den tillfälligt behöva återupptas.

Abstinenssyndrom är möjliga och inkluderar feber, muskel- och ledvärk, rinit, konjunktivit, smärtsamma och kliande knölar i huden och viktminskning.

En alltför snabb minskning av glukokortikoiddosen efter långvarig behandling kan leda till akut binjureinsufficiens, blodtryckssänkning och död.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Systemisk eller lokal infektion i eller runt den led som behandlas, om inte särskild antimikrobiell behandling används.

4.4 Varningar och försiktighet

- Svåra allergiska reaktioner:

Sällsynta fall av anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner med eller utan chock har rapporterats hos patienter som behandlats med parenterala kortikosteroider. Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas hos patienter som tidigare har fått allergiska reaktioner mot kortikosteroider.

- Tumörlyssyndrom:

Efter marknadsintroduktion har tumörlyssyndrom rapporterats hos patienter med malign blodsjukdom som använt enbart dexametason eller dexametason tillsammans med något annat kemoterapeutiskt medel. Patienter med hög risk för tumörlyssyndrom så som patienter med hög proliferationshastighet, hög tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel, ska övervakas noggrant och lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas.

- Vacciner:

Levande vacciner ska inte ges till personer med nedsatt immunsvär. Antikroppsbildningen mot andra vacciner kan minska.

- Vattkoppor:

Vattkoppor är en särskild orsak till oro eftersom denna i normala fall övergående sjukdom kan vara dödlig hos immunsupprimerade patienter. Vid vattkoppor krävs akut specialmedicinsk behandling. Kortikosteroider ska inte sättas ut och dosen kan till och med behöva ökas.

- Synrubbing:

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk eller topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symptom såsom dimsyn eller andra synrubbingar ska man remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati, som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

- Binjurebarkatrofi:

Binjurebarkatrofi utvecklas under långtidsbehandling och kan fortsätta flera år efter avslutad behandling. Därför ska långtidsbehandling med kortikosteroider alltid sättas ut gradvis för att undvika akut binjureinsufficiens och dosen reduceras under flera veckor eller månader beroende på dos och behandlingstid. I händelse av sjukdom, trauma eller kirurgiska ingrepp under långtidsbehandling krävs tillfällig dosökning. Om kortikosteroidbehandlingen avslutas efter en längre tids användning kan den tillfälligt behöva återupptas. Se även avsnitt 4.2, stycket ”Långtidsbehandling”.

Hos patienter med något av följande tillstånd bör användning av systemiska glukokortikoider övervägas noggrant och patienterna övervakas frekvent:

- Osteoporos (postmenopausal kvinnor utgör en särskild riskgrupp)
- Hypertoni eller kongestiv hjärtsvikt
- Befintlig eller tidigare svår affektiv störning (särskilt tidigare steroidpsykos)
- Diabetes mellitus (eller diabetes i släkten)
- Tidigare tuberkulos
- Glaukom (eller glaukom i släkten)
- Tidigare glukokortikoidinducerad myopati
- Leverdysfunktion
- Nedsatt njurfunktion
- Epilepsi
- Peptiskt sår

Kortikosteroider ska inte användas vid behandling av huvudskador och stroke, eftersom det sannolikt inte är till nytta och till och med kan vara skadligt.

- Antiinflammatoriska/immunsuppressiva effekter:

Glukokortikoidbehandling är ospecifik, undertrycker sjukdomssymtomen och försämrar motståndskraften mot infektioner. Den kliniska bilden kan ofta vara atypisk, och svåra infektioner såsom septikemi och tuberkulos kan döljas och framskrida långt innan de upptäcks. Vid behov ska glukokortikoidbehandling kombineras med effektiv antimikrobiell behandling.

- Allvarliga neurologiska biverkningar relaterade till epidural användning:

Allvarliga neurologiska biverkningar, av vilka några har lett till döden, har rapporterats under epiduralinjektion av kortikosteroider. De rapporterade biverkningarna inkluderar, men är inte begränsade till, ryggmärgsinfarkt, paraplegi, tetraplegi, kortikal blindhet och stroke. Dessa allvarliga biverkningar har rapporterats i samband med och utan fluoroskopi. Säkerhet och effekt vid epidural användning av kortikosteroider har inte fastställts och kortikosteroider har inte godkänts för denna användning.

- För behandling av Covid-19:

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

- Feokromocytomrelaterad kris:

Feokromocytomrelaterad kris, som kan vara dödlig, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider ska endast administreras till patienter med misstänkt eller identifierat feokromocytom efter en noggrann nytta–riskbedömning.

Pediatrik population:

Prematura nyfödda barn: Tillgängliga data tyder på att långvariga biverkningar som påverkar nervsystemets utveckling har inträffat efter att prematura barn med kronisk lungsjukdom behandlats i ett tidigt skede (<96 timmar) med startdoser om 0,25 mg/kg två gånger dagligen. Glukokortikoider kan orsaka dos-respons tillväxtförseningar i barndom och tonåren, vilka kan vara irreversibla.

Hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati rapporterades efter systemisk administrering av kortikosteroider, inklusive dexametason, till för tidigt födda spädbarn. I de flesta rapporterade fall var detta reversibelt när behandlingen sattes ut. Hos prematura spädbarn som behandlas systemiskt med dexametason ska diagnostisk utvärdering och övervakning av hjärtats funktion och struktur utföras (avsnitt 4.8).

Pantadexa innehåller propylenglykol (se avsnitt 2). Samtidig administrering med något substrat för alkoholdehydrogenas såsom etanol kan orsaka allvarliga biverkningar hos nyfödda.

Användning hos äldre:

Allmänna biverkningar av systemiska glukokortikoider kan få allvarigare konsekvenser hos äldre, särskilt osteoporos, hypertoni, hypokalemi, diabetes, infektionsbenägenhet och hudförtunning. Noggrann klinisk övervakning är nödvändig för att undvika livshotande reaktioner.

Långvarig och upprepad användning av glukokortikoider i belastade leder kan ytterligare förvärra degeneration i leden. Detta beror förmodligen på överansträngning av den sjuka leden när smärta och andra symtom lättar.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon och aminoglutetimid påskyndar metabolismen av glukokortikoider och kan försämra den terapeutiska effekten.

Dexametason är en måttlig inducerare av CYP3A4. Samtidig administrering av dexametason och läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 (inklusive indinavir, erytromycin) kan öka clearance av dessa läkemedel, vilket leder till lägre plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.

Kombination med CYP3A-hämmare, t.ex. läkemedel som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systembiverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Glukokortikoider kan hämma effekten av antidiabetika (inklusive insulin), antihypertensiva läkemedel och diuretika och förstärka den hypokalemiska effekten av acetazolamid, loopdiuretika, tiaziddiuretika och karbenoxolon.

Effekten av kumarinantikoagulantia kan förstärkas vid samtidig behandling med glukokortikoid och blodkoagulationsvärden (t.ex. protrombintid) ska övervakas noga för att undvika spontan blödning.

Renalt clearance av salicylat ökar under behandling med glukokortikoid och utsättande av behandlingen kan leda till salicylatförgiftning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Djurstudier har visat minskad fertilitet hos kvinnor (se avsnitt 5.3). Inga uppgifter om manlig fertilitet finns tillgängliga.

Graviditet

Dexametason passerar placentabarriären med lätthet.

Administrering av kortikosteroider till dräktiga djur kan leda till avvikelser i fosterutvecklingen, inklusive gomspalt, hämmad fostertillväxt och effekter på hjärnans tillväxt och utveckling. Det finns inga belägg för att kortikosteroider skulle öka incidensen av medfödda missbildningar såsom gomspalt/läppspalt hos människa. Se även avsnitt 5.3.

Hypoadrenalism kan förekomma hos det nyfödda barnet efter prenatal exponering för glukokortikoider.

Studier har visat en ökad risk för neonatal hypoglykemi efter prenatal administrering av en kort kur med kortikosteroider, inklusive dexametason, till kvinnor som riskerar att föda under den sena prematura perioden.

Vid administrering under långa perioder eller upprepade gånger under graviditet, kan systemiska glukokortikoider öka risken för intrauterin tillväxtrestriktion (IUGR). Det finns inget som tyder på en ökad förekomst av IUGR efter korttidsbehandling, såsom en profylaktisk behandling av andnödssyndrom hos nyfödda (RDS). Om kortikosteroider är nödvändiga (t.ex. för att förhindra RDS) och graviditeter fortskrider normalt, kan mamman behandlas som om hon är i ett icke-gravid tillstånd.

Patienter med preeklampsi eller vätskeretention bör övervakas noggrant.

Amning

Det är känt att kortikosteroider finns i bröstmjolk men det är inte känt i vilken utsträckning dexametason utsöndras i bröstmjolk.

Som med alla läkemedel bör kortikosteroider endast förskrivas när fördelarna för mamman och barnet överväger riskerna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Glukokortikoider kan orsaka humörsvängningar eller synrubbingar. Om detta inträffar ska man vara försiktig med att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Incidensen av förväntade biverkningar av glukokortikoider är relaterad till dos, tidpunkt för administrering och behandlingens längd. Läkaren ska balansera den terapeutiska effekten av glukokortikoider och risken för biverkningar genom att använda den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid, helst enligt schemat med behandling varannan dag. Tidig upptäckt av biverkningar och lämplig behandling kan minimera eventuella allvarliga komplikationer av glukokortikoidbehandling.

- Endokrina och metaboliska störningar:

Suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln, tillväxthämning hos barn och ungdomar, oregelbunden och utebliven menstruation. Ansiktsförändringar vid Cushings, hirsutism, viktökning, minskad kolhydrattolerans och ökat behov av antidiabetika. Negativ protein- och kalciumbalans. Ökad aptit.

- Infektioner och angrepp:

Antiinflammatoriska och immunsuppressiva effekter: Ökad infektionsbenägenhet och maskering av kliniska tecken på allvarliga infektioner, opportunistiska infektioner, aktivering av tuberkulos. Risk för utveckling av svår varicella med möjlig dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

- Muskuloskeletala och bindvävssjukdomar:

Osteoporos, frakturer i ryggkotor och rörben, avaskulär osteonekros, senruptur och proximal myopati.

- Vätske- och elektrolyttrubbningar:

Natrium- och vätskeretention, hypertoni, kaliumförlust, hypokalemisk alkalos.

- Hjärtsjukdomar:

Hypertrofisk kardiomyopati hos för tidigt födda spädbarn (se avsnitt 4.4).

- Psykiatriska störningar:

Eufori, psykologiskt beroende, depression, insomni, förvärrad schizofreni.

- Störningar i nervsystemet:

Intrakraniell tryckökning och papillödem hos barn (pseudotumor cerebri), vanligen efter avslutad behandling. Förvärrad epilepsi.

- **Ögonbesvär:**

Ökat intraokulärt tryck, glaukom, papillödem, posterior subkapsulär katarakt, uttunning av kornea och sklera, förvärrade virus- eller svampinfektioner i ögat, korioretinopati, dimsyn (se även avsnitt 4.4).

- **Gastrointestinala rubbningar:**

Dyspepsi, peptiskt sår, perforation och blödning, akut pankreatit, candidiasis.

- **Hud och subkutan vävnad:**

Försämrad läkning, hudatrofi, blåmärken, telangiektasi, hudbristningar, akne.

- **Allmänna störningar:**

Överkänslighet, inklusive anafylaxi och angioödem, har rapporterats. Leukocytos och tromboembolism.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Det är svårt att definiera en överdos av glukokortikoid eftersom den terapeutiska dosen varierar beroende på indikation och patientens behov. Pulsbehandling med massiva intravenösa glukokortikoiddoser i nödsituationer är relativt oskadligt. Glukokortikoideffekten kan vara för stark. Behandlingen är symtomatisk och vid behov understödande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kortikosteroider för systemiskt bruk, Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB02

Den aktiva substansen i Pantadexa är dexametasonnatriumfosfat som snabbt hydrolyseras till dexametason. Dexametason är en syntetisk glukokortikoid med en inflammatorisk effekt som är cirka 7 gånger högre än för prednisolon och 30 gånger högre än för hydrokortison.

Glukokortikoider påverkar hypotalamus-hypofysaxeln vid specifika cellmembranreceptorer. Glukokortikoider diffunderas genom cellmembranet till andra vävnader och binder till specifika cytoplasmareceptorer som därefter förflyttar sig till cellkärnan och stimulerar proteinsyntesen. Glukokortikoider har en antiallergisk, antitoxisk, chockmotverkande, antipyretisk och immunsuppressiv effekt.

Dexametason har endast en svag mineralokortikoideffekt och är därför lämpligt för behandling av patienter med hjärtsvikt eller hypertoni.

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

Studien utfördes vid 176 sjukhus i Storbritannien.

6425 patienter randomiserades för att få antingen dexametason (2 104 patienter) eller endast vanlig vård (4 321 patienter). 89% av patienterna hade laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion.

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.

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

¹ www.recoverytrial.net

Primär slutpunkt

Dödligheten vid 28 dagar var signifikant lägre i dexametasongruppen än i den vanliga vårdgruppen, med dödsfall rapporterade hos 482 av 2 104 patienter (22,9%) respektive 1 110 av 4 321 patienter (25,7%) (frekvenskvot, 0,83; 95% konfidensintervall [KI], 0,75 till 0,93; P <0,001).

I dexametasongruppen var förekomsten av dödsfall lägre än i den vanliga vårdgruppen bland patienter som fick invasiv mekanisk ventilation (29,3% jämfört med 41,4%; hastighetsförhållande, 0,64; 95% KI, 0,51 till 0,81) och hos dem som får extra syrgas utan invasiv mekanisk ventilation (23,3% jämfört med 26,2%; frekvenskvot, 0,82; 95% KI, 0,72 till 0,94).

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

Sekundära slutpunkter

Patienter i dexametasongruppen hade en kortare sjukhusvistelse än patienter i den vanliga vårdgruppen (medianvärde, 12 dagar jämfört med 13 dagar) och en större sannolikhet för utskrivning vid liv inom 28 dagar (frekvenskvot, 1,10; 95% KI, 1,03 till 1,17).

I linje med den primära slutpunkten observerades den största effekten avseende utskrivning inom 28 dagar bland patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering (frekvenskvot 1,48; 95% KI 1,16, 1,90), följt av endast syre (frekvenskvot, 1,15; 95% KI 1,06–1,24) utan någon fördelaktig effekt hos patienter som inte fick syre (frekvenskvot 0,96; 95% KI 0,85–1,08).

Resultat	Dexametason (N = 2104)	Vanlig vård (N = 4 321) <i>nr / totalt nr av patienter</i> (%)	Frekvens eller riskkvot (95 % KI) *
Primärt resultat			
Dödlighet vid 28 dagar	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundära resultat			
Utskrivning från sjukhus inom 28 dagar	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invasiv mekanisk ventilation eller död †	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invasiv mekanisk ventilation	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Död	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

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

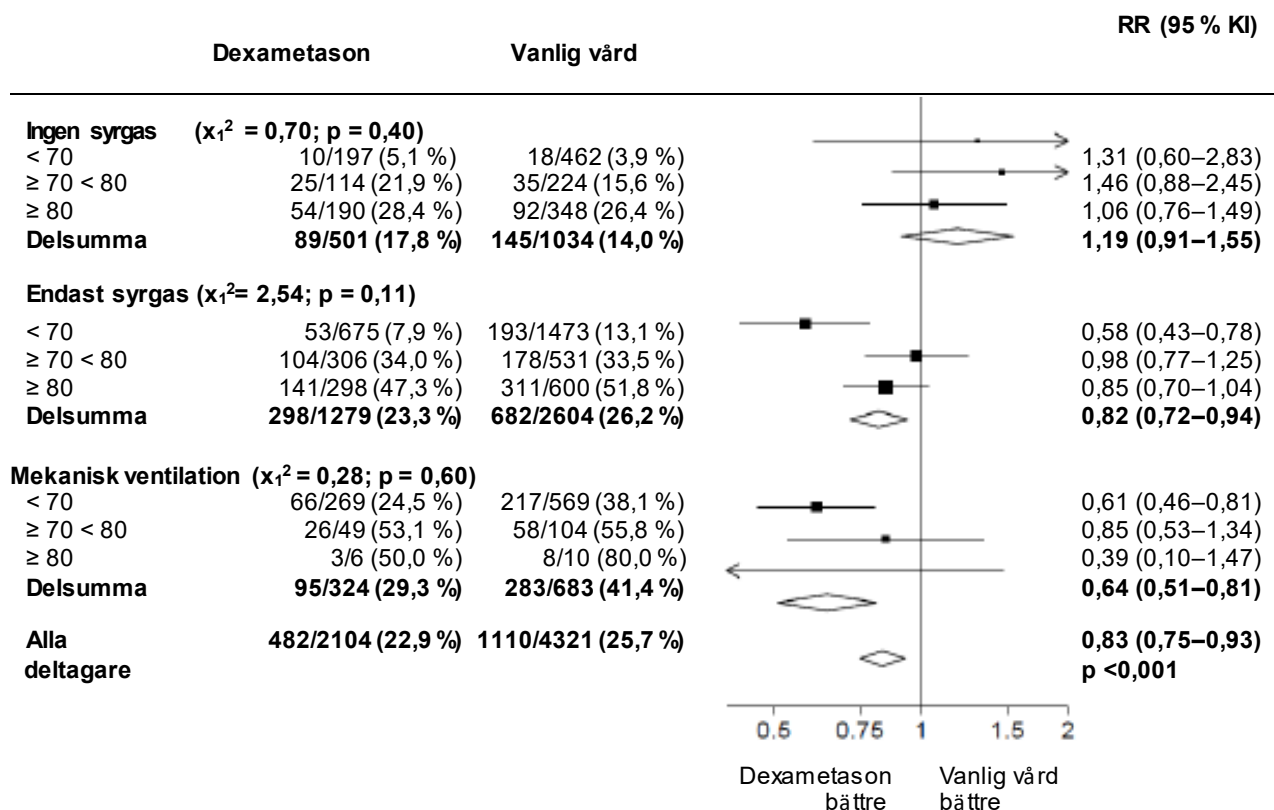
† Undantagna från denna kategori är patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering.

Säkerhet

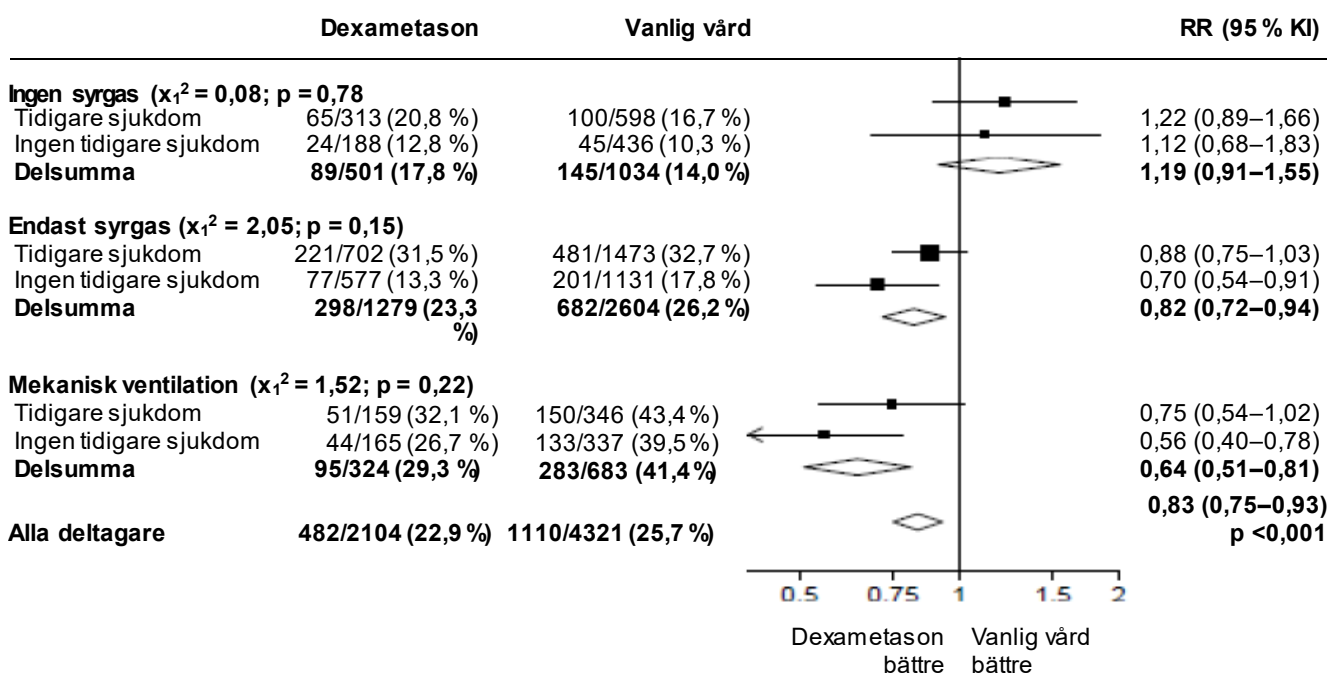
Det fanns fyra allvarliga biverkningar (SAE) relaterade till studiebehandlingen: två SAE:s av hyperglykemi, en SAE av steroidinducerad psykos och en SAE av en övre gastrointestinal blödning. Alla händelser upphörde.

Undergruppsanalyser

Effekter av tilldelning av DEXAMETASON på 28-dagars dödlighet, enligt ålder samt andningsstöd som mottagits vid randomisering²



Effekter av allokering till DEXAMETASON på 28-dagars dödlighet genom andningsstöd som mottagits vid randomisering och tidigare kronisk sjukdom³



2, 3 (källa: Horby P. ym., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en injektion av Pantadexa hydrolyseras dexametasonnatriumfosfatet snabbt till dexametason. Maximal koncentration i plasma uppnås inom 5 minuter vid intravenös administrering av 20 mg dexametason.

Intramuskulära injektioner av dexametason ger maximala plasmakoncentrationer av dexametason efter 1 timme.

Distribution

Dexametason binder (upp till 77 %) till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin. Dexametason ackumuleras i levern, njurarna och binjurarna.

Metabolism och eliminering

Det metaboliseras långsamt i levern och utsöndras främst i urinen, huvudsakligen som okonjugerade steroider. Halveringstiden för eliminering i plasma är 3,5–4,5 timmar, men eftersom effekten varar längre än de signifikanta steroidkoncentrationerna i plasma har halveringstiden i plasma ingen nämnvärd betydelse och den biologiska halveringstiden är mer relevant.

Halveringstiden för dexametasons biologiska aktivitet är 36–54 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I experimentella djurstudier observerades gomspalt hos råttor, möss, hamstrar, kaniner, hundar och primater, men inte hos hästar eller får. I vissa fall kombinerades dessa avvikelser med defekter i centrala nervsystemet och hjärtat. Hos primater observerades förändringar i hjärnan efter exponering. Dessutom kan den intrauterina tillväxten försenas. Alla dessa effekter observerades vid administrering av höga doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid,
Dinatriumedetat,
Natriumhydroxid (för pH-justering),
Propylenglykol,
Vatten för injektioner.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppning måste produkten användas omedelbart.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats under 24 timmar vid förvaring vid 2–8°C eller vid förvaring i rumstemperatur (15–25°C) vid utspädning i infusionslösningar som anges i avsnitt 6.6.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och -förhållanden före användning användarens ansvar och skulle normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8°C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25°C.

Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot ljus.

Förvaringsförhållanden efter utspädning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 x 1 ml.

1 ml Typ I brun glasampull.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Pantadexa kan spädas upp till en koncentration av 0,4 mg/ml i en av följande infusioner: 0,9 % natriumklorid, 5 % glukos, Ringers laktat.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PANPHARMA

ZI du Clairay

35133 Luitré - Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 39938

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 01.12.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.12.2022