

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oradexon 5 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää vaikuttavana aineena 5 mg glukokortikoidia, deksametasoninatriumfosfaattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Natrium: < 1 mmol natriumia (23 mg) per annos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Valmisteen visuaalinen kuvaus: Väritön, kirkas liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Oradexon injektionestettä 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.

**Akuutti lisämunuaiskuoren vajaatoiminta:** leikkauksen, vaikean stressin tai trauman yhteydessä.

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

Oradexon on tarkoitettu koronavirustauti-2019:n (COVID-19) hoitoon lisähappea tarvitseville aikuisille ja nuorille (12-vuotiaille ja vanhemmille ja vähintään 40 kg painaville) potilaille.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Antotapa

Oradexon injektioestettä käytetään, kun tilan vakavuus vaatii nopeaa ja voimakasta oireiden lievitystä tai kun oraalinen hoito ei käy päinsä.

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

Suuriannoksiset **laskimo**injektiot on annettava hitaasti, usean minuutin aikana.

**Lihaksensisäinen** injektio annetaan syvälle lihakseen ihonalaisen rasvakudoksen atrofian estämiseksi.

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

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

Näihin infuusionesteisiin laimennettu Oradexon säilyttää tehonsa joko 12 tuntia säilytettynä huoneenlämmössä tai 24 tuntia säilytettynä 2-8 °C:ssa.

**Infuusionesteet:** 0,9 % natriumkloridi, 5 % glukoosianhydridi, 10 % inverttisokeri, 5 % sorbitoli, Ringerin liuos, Hartmannin liuos (Ringerin laktaatti), Rheomacrodex, Isodex, Haemaccel.

### Annostus

**Oradexon 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 sovitetuksi 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.

**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.

**Paikallishoitoon** suositellaan seuraavia annoksia:  
niveleen: 2–4 mg suuriin ja 0,8–1 mg pikkuniveeliin  
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 toiminnanvajausten 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 kestänyttä pitkään, se joudutaan ehkä tilapäisesti aloittamaan uudestaan.

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

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

### COVID-19:n hoito

Aikuispotilaille 7,89 mg (vastaa 6 mg:aa deksametasonin emäsmuotoa) laskimoon kerran vuorokaudessa enintään 10 vuorokauden ajan.

#### *Pediatriset potilaat*

Pediatrisille potilaille (vähintään 12-vuotiaille nuorille) suositeltu annos on 7,89 mg (vastaa 6 mg:aa deksametasonin emäsmuotoa) laskimoon kerran vuorokaudessa enintään 10 vuorokauden ajan.

Hoidon kesto määräytyy kliinisen vasteen ja potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan.

#### *Iäkkäät potilaat, munuaisten vajaatoiminta, maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Systeeminen tai paikallinen infektio hoidettavassa nivelessä tai sen ympäristössä, ellei erityistä mikrobilääkitystä käytetä.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **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.

**Epiduraaliseen käyttöön liittyvät vakavat neurologiset haittavaikutukset.** Vakavia neurologisia haittavaikutuksia, joista joidenkin seurauksena on ollut kuolema, on raportoitu kortikosteroidien epiduraalisen injektion yhteydessä. Raportoituuihin haittavaikutuksiin kuuluvat, niihin kuitenkin 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.

**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 (esim. potilaat, joilla on suuri proliferaationopeus, suuri kasvaintaakka ja suuri herkkyys sytotoksille aineille), on seurattava tarkkaan, ja asianmukaiset varotoimet ovat tarpeen.

**Lisämunuaiskuoren atrofia** kehittyy pitkäaikaishoidossa ja voi jatkua vuosia hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi pitkään kestänyt kortikoidihoito on aina lopetettava vähitellen akuutin lisämunuaisien 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.

**Anti-inflammatoriset/Immunosuppressiiviset vaikutukset.** Glukokortikoidihoito on epäspesifinen, tukahduttaa sairauden oireet ja heikentää infektionvastustuskykyä. Kliininen kuva voi usein olla epätyypillinen, ja vaikeat infektiot kuten septikemia ja tuberkuloosi voivat peittyä ja edetä pitkälle ennen kuin ne havaitaan. Tarvittaessa glukokortikoidihoitoon on liitettävä tehokas antimikrobilääkitys.

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

**Näköhäiriö.** Systeemisesti 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.

**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.

**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.

Glukokortikoidit voivat aiheuttaa annoksesta riippuvaa **kasvun hidas tumista** lapsilla ja nuorilla, joka voi jäädä pysyväksi.

Yleiset systeemisten glukokortikoidien haittavaikutukset voivat aiheuttaa vakavampia seurauksia **vanhuksilla**, etenkin osteoporoosia, hypertensiota, hypokalemiaa, diabetesta, infektioalttiutta ja ihon ohenemista. Tarkka kliininen seuranta on tarpeen hengenvaarallisten reaktioiden välttämiseksi.

Pitkäaikainen ja toistuva glukokortikoidien käyttö **kuormite tuissa nivelissä** voi vaikeuttaa nivelen degeneraatiota entisestään. Se johtuu luultavasti sairaan nivelen liikaräppäisestä, kun kipua ja muut oireet hellittävät.

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.

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

**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. Systeemisesti deksametasonilla hoidettavien keskosten sydämen toimintaa ja rakennetta on arvioitava ja seurattava (kohta 4.8).

Jos potilasta hoidetaan jo systeemisillä (suun kautta otettavilla) kortikosteroideilla jostakin muusta syystä (esim. keuhkohtaumataudin takia) eikä hän tarvitse lisähappea, systeemisistä kortikosteroidihoitoa ei pidä lopettaa.

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

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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.

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.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Deksametasoni läpäisee istukan helposti.

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

Vastasyntyneellä voi esiintyä hypoandrenalismia.

Jos glukokortikoidihoito kuitenkin on välttämätöntä (esim. hengitysvajauksen, RDS, estämiseksi) ja raskaus etenee normaalisti, voidaan äitiä hoitaa aivan kuten henkilöä, joka ei ole raskaana. Jos potilaalla on pre-eklampsia tai nesteretenttiota, häntä on seurattava huolellisesti.

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

### Imetys

Glukokortikoidit erittyvät vähäisessä määrin äidinmaitoon, ja farmakologisia annoksia saavien äitien lapsia on seurattava huolellisesti lisämunuaissuppression varalta.

## 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

Tuumorinhajoamisoiireyhtymää on raportoitu hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

Glukokortikoidien odotettavissa olevien haittavaikutusten ilmaantuvuus on yhteydessä annokseen, annosteluajankohtaan ja hoidon keston. Lääkärin 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.

Maha- ja pohjukaissuolen haavaumia ja mahdollista verenvuotoa voi joskus esiintyä lyhytaikaisen hoidon jälkeen.

Seuraavat haittavaikutukset on liitetty pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikoidihoitoon:

**Endokriiniset/metaboliset.** Hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin suppressio, kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla, kuukautisten epäsäännöllisyys ja poisjääminen. Cushingin kasvomuutokset, hirsutismi, painonnousu, heikentynyt hiilihdydraattien sieto ja sokeritautilääkityksen tarpeen lisääntyminen. Negatiivinen proteiini- ja kalsiumtasapaino. Ruokahalun lisääntyminen.

**Anti-inflammatoriset ja immunosuppressiiviset vaikutukset.** Lisääntynyt infektiotaltius ja vakavien infektioiden kliinisten oireiden peittyminen, opportunisti-infektiot, tuberkuloosin aktivoituminen.

**Muskuloskeetaaliset.** Osteoporoosi, selkänikamien ja pitkien luiden murtumat, avaskulaarinen osteonekroosi, jänneruptuura. Proksimaalinen myopatia.

**Neste- ja elektrolyyttihäiriöt.** Natriumin ja veden retentio, hypertensio, kaliumhukka, hypokaleeminen alkaloosi.

**Neuropsykiatriset.** Euforia, psykologinen riippuvuus, depressio, insomnia, skitsofrenian paheneminen. Kallonsisäisen paineen nousu ja papillödeema lapsilla (pseudotumour cerebri), tavallisesti hoidon lopettamisen jälkeen. Epilepsian paheneminen.

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

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

**Yleiset.** Yliherkkyyttä, myös anafylaksiaa ja angioedeemaa on raportoitu. Leukosytoosi. Tromboembolia.

**Sydän.** Hypertrofinen kardiomyopatia ennenaikaisesti syntyneillä vauvoilla (ks. kohta 4.4) (esiintymistiheys tuntematon).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 pulssihoidona hätätilanteissa ovat suhteellisen haitattomia. Glukokortikoidivaikutus voi ilmetä liian voimakkaana. Hoito on oireenmukaista ja tarpeen mukaan tukihoidoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Deksametasoni on synteettinen glukokortikoidi, jonka anti-inflammatorinen vaikutus on noin 7-kertainen prednisoloniin ja 30-kertainen hydrokortisoniin verrattuna.

Glukokortikoidit vaikuttavat hypotalamus-hypofyysiakseliin spesifisissä solukalvoreseptoreissa. 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)<sup>1</sup> on tutkijalähtöinen, yksilöllisesti satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, adaptiivisesti toteutettava platform-tutkimus, jossa arvioidaan mahdollisten hoitojen vaikutuksia potilaisiin, jotka ovat sairaalahoidossa COVID-19:n takia.

Tutkimus tehtiin Isossa-Britanniassa 176 sairaalaorganisaatiossa.

Yhteensä 6 425 potilasta satunnaistettiin saamaan joko deksametasonia (2 104 potilasta) tai pelkkää tavanomaista hoitoa (4 321 potilasta). Potilaista 89 %:lla oli laboratoriokokein varmistettu SARS-CoV-2-infektio.

Satunnaistamisvaiheessa 16 % potilaista tarvitsi kajoavaa hengityskonehoitoa tai ECMO-hoitoa (kehonulkoista happeuttamista), 60 % sai ainoastaan happea (kajoamattoman ventilaation kanssa tai ilman sitä) ja 24 % ei saanut mitään näistä.

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

<sup>1</sup> [www.recoverytrial.net](http://www.recoverytrial.net)

### **Ensisijainen pääte tapahtuma**

Kuolleisuus 28 päivän kohdalla oli merkittävästi pienempi deksametasonia saaneessa ryhmässä, jossa 482 potilaan 2 104:stä (22,9 %) ilmoitettiin kuolleen, verrattuna tavanomaista hoitoa saaneeseen ryhmään, jossa 1 110 potilaan 4 321:stä (25,7 %) ilmoitettiin kuolleen (esiintyvyyssuhde 0,83; 95 %:n luottamusväli 0,75–0,93;  $p < 0,001$ ).

Deksametasoniryhmässä kuoleman ilmaantuvuus oli pienempi kuin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä niillä potilailla, joita hoidettiin kajoavalla hengityskonehoidolla (29,3 % vs. 41,4 %; esiintyvyyssuhde 0,64; 95 %:n luottamusväli 0,51–0,81), ja niillä potilailla, jotka saivat lisähappea, mutta joita ei hoidettu kajoavalla hengityskonehoidolla (23,3 % vs. 26,2 %; esiintyvyyssuhde 0,82; 95 %:n luottamusväli 0,72–0,94).

Deksametasonilla ei todettu selkeää vaikutusta potilaisiin, jotka eivät saaneet satunnaistamisvaiheessa mitään hengitystukea (17,8 % vs. 14,0 %; esiintyvyyssuhde 1,19; 95 %:n luottamusväli 0,91–1,55).

### **Toissijaiset pääte tapahtumat**

Deksametasoniryhmän potilaiden sairaalahoitajakso oli lyhyempi kuin tavanomaista hoitoa saaneen ryhmän potilaiden (mediaani 12 vuorokautta vs. 13 vuorokautta), ja heillä oli suurempi todennäköisyys kotiutua sairaalasta elossa 28 vuorokauden kuluessa (esiintyvyyssuhde 1,10; 95 %:n luottamusväli 1,03–1,17).



Suurin vaikutus kotiutumiseen 28 vuorokauden sisällä oli ensisijaisen päätetapahtuman tavoin havaittavissa potilailla, joita hoidettiin satunnaistamisvaiheessa kajoavalla hengityskonehoidolla (esiintyvyyssuhde 1,48; 95 %:n luottamusväli 1,16–1,90). Seuraavaksi suurin vaikutus oli havaittavissa potilailla, jotka saivat vain happea (esiintyvyyssuhde 1,15; 95 %:n luottamusväli 1,06–1,24), ja hyödyllistä vaikutusta ei todettu lainkaan potilailla, jotka eivät saaneet happihoitoa (esiintyvyyssuhde 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,85–1,08).

Hoitotulos	Deksametasoni (N = 2 104)	Tavanomainen hoito (N = 4 321)	Esiintyvyyss- tai riskisuhde (95 %:n luottamusväli)*
<i>potilaiden lukumäärä/kokonaismäärä (%)</i>			
<b>Ensisijainen hoitotulos</b>			
Kuolleisuus 28 vrk:n kohdalla	482 / 2 104 (22,9)	1 110 / 4 321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
<b>Toissijaiset hoitotulokset</b>			
Sairaalasta kotiutuminen 28 vrk:n sisällä	1 413 / 2 104 (67,2)	2 745 / 4 321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Kajoava hengityskonehoito tai kuolema†	456 / 1 780 (25,6)	994 / 3 638 (27,3)	0,92 (0,84–1,01)
Kajoava hengityskonehoito	102 / 1 780 (5,7)	285 / 3 638 (7,8)	0,77 (0,62–0,95)
Kuolema	387 / 1 780 (21,7)	827 / 3 638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

\* Esiintyvyyssuhteet on vakioitujen suhteen 28 vuorokauden kuolleisuutta ja sairaalasta kotiutumista koskevien hoitotulosten osalta. Riskisuhteet on vakioitujen suhteen kajoavaa hengityskonehoitoa tai kuolemaa ja sen osakomponentteja koskevien hoitotulosten osalta.

† Tästä kategoriasta suljettiin pois potilaat, joita hoidettiin satunnaistamisvaiheessa kajoavalla hengityskonehoidolla.

## Turvallisuus

Tutkimushoitoon liittyviä vakavia haittatapahtumia (SAE) todettiin neljä: kaksi hyperglykemia- ja yksi steroidalinen aiheutunut psykoosi ja yksi ylempään mahalaukan verenvuoto. Kaikki tapahtumat korjaantuivat.

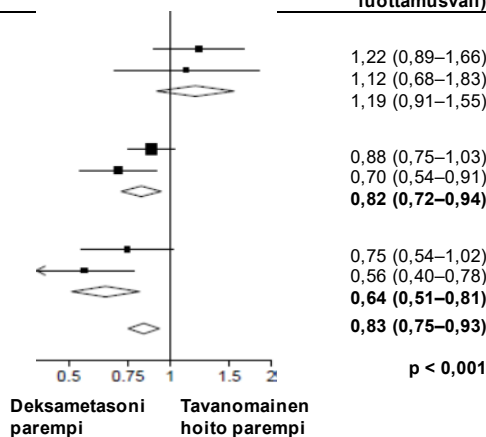
## Alaryhmäanalyysit

### DEKSAMETASONIHOITOON määräämisen vaikutukset 28 vuorokauden kuolleisuuteen iän ja satunnaistamisvaiheessa saadun hengitystuen mukaan<sup>2</sup>

	Deksametasoni	Tavanomainen hoito	Esiintyvyyss- tai riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
<b>Ei happea (<math>\chi^2_1 = 0,70</math>; <math>p = 0,40</math>)</b>			
< 70	10/197 (5,1 %)	18/462 (3,9 %)	1,31 (0,60–2,83)
> 70 < 80	25/114 (21,9 %)	35/224 (15,6 %)	1,46 (0,88–2,45)
> 80	54/190 (28,4 %)	92/348 (26,4 %)	1,06 (0,76–1,49)
<b>Yhteensä</b>	<b>89/501 (17,8 %)</b>	<b>145/1 034 (14,0 %)</b>	<b>1,19 (0,91–1,55)</b>
<b>Vain happea (<math>\chi^2_1 = 2,54</math>; <math>p = 0,11</math>)</b>			
< 70	53/675 (7,9 %)	193/1 473 (13,1 %)	0,58 (0,43–0,78)
> 70 < 80	104/306 (34,0 %)	178/531 (33,5 %)	0,98 (0,77–1,25)
> 80	141/298 (47,3 %)	311/600 (51,8 %)	0,85 (0,70–1,04)
<b>Yhteensä</b>	<b>298/1 279 (23,3 %)</b>	<b>682/2 604 (26,2 %)</b>	<b>0,82 (0,72–0,94)</b>
<b>Mekaaninen ventilaatio (<math>\chi^2_1 = 0,28</math>; <math>p = 0,60</math>)</b>			
< 70	66/269 (24,5 %)	217/569 (38,1 %)	0,61 (0,46–0,81)
> 70 < 80	26/49 (53,1 %)	58/104 (55,8 %)	0,85 (0,53–1,34)
> 80	3/6 (50,0 %)	8/10 (80,0 %)	0,39 (0,10–1,47)
<b>Yhteensä</b>	<b>95/324 (29,3 %)</b>	<b>283/683 (41,4 %)</b>	<b>0,64 (0,51–0,81)</b>
<b>Kaikki osallistujat</b>	<b>482/2 104 (22,9 %)</b>	<b>1 110/4 321 (25,7 %)</b>	<b>0,83 (0,75–0,93)</b> $p < 0,001$

## DEKSAMETASONIHOITOON määrämisen vaikutukset 28 vuorokauden kuolleisuuteen satunnaistamivaiheessa saadun hengitystuen ja anamneesissa olevien kroonisten sairauksien mukaan<sup>3</sup>

	Deksametasoni	Tavanomainen hoito	Esiintyvyyss- tai riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
<b>Ei happea (<math>\chi^2 = 0,08</math>; <math>p = 0,78</math>)</b>			
Aiempi sairaus	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)	1,22 (0,89–1,66)
Ei aiempaa sairautta	24/188 (12,8 %)	45/436 (10,3 %)	1,12 (0,68–1,83)
<b>Yhteensä</b>	<b>89/501 (17,8 %)</b>	<b>145/1 034 (14,0 %)</b>	<b>1,19 (0,91–1,55)</b>
<b>Vain happea (<math>\chi^2 = 2,05</math>; <math>p = 0,15</math>)</b>			
Aiempi sairaus	221/702 (31,5 %)	481/1 473 (32,7 %)	0,88 (0,75–1,03)
Ei aiempaa sairautta	77/577 (13,3 %)	201/1 131 (17,8 %)	0,70 (0,54–0,91)
<b>Yhteensä</b>	<b>298/1 279 (23,3 %)</b>	<b>682/2 604 (26,2 %)</b>	<b>0,82 (0,72–0,94)</b>
<b>Mekaaninen ventilaatio (<math>\chi^2 = 1,52</math>; <math>p = 0,22</math>)</b>			
Aiempi sairaus	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)	0,75 (0,54–1,02)
Ei aiempaa sairautta	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)	0,56 (0,40–0,78)
<b>Yhteensä</b>	<b>95/324 (29,3 %)</b>	<b>283/683 (41,4 %)</b>	<b>0,64 (0,51–0,81)</b>
<b>Kaikki osallistujat</b>	<b>482/2 104 (22,9 %)</b>	<b>1 110/4 321 (25,7 %)</b>	<b>0,83 (0,75–0,93)</b>



<sup>2,3</sup> (lähde: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Oradexon injektion jälkeen deksametasoninatriumfosfaatti hydrolysoituu nopeasti deksametasoniksi. Annettaessa 20 mg deksametasonia laskimoon huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 5 minuutissa.

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Se metaboloituu maksassa hitaasti ja erittyy lähinnä virtsaan, suureksi osaksi konjugoitumattomina steroideina. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 3,5-4,5 tuntia, mutta koska vaikutukset kestävät pitempään kuin merkitsevät steroidipitoisuudet plasmassa, puoliintumisajalla 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 suolakihalkioita 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

### 6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti, glyseroli, natriumhydroksidi ja fosforihappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäättyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Infuusionesteisiin laimennettu Oradexon säilyttää tehonsa joko 12 tuntia säilytettynä huoneenlämmössä (15 ° – 25 °C) tai 24 tuntia säilytettynä 2–8 °C:ssa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

10 x 1 ml ja 50 x 1 ml

2 ml:n väritön injektio pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

5890

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. syyskuuta 1969

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. tammikuuta 2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.8.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oradexon 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 5 mg glukokortikoid, dexametasonnatriumfosfat, som aktiv substans.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Natrium: < 1 mmol natrium (23 mg) per dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Läkemedlets utseende: Färglös, klar lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Oradexon injektionsvätska används för att behandla olika inflammatoriska tillstånd och autoimmuna sjukdomar, till exempel:

**Reumatism:** smärta, stelhet eller rörelsebegränsning, särskilt i leder och tillhörande strukturer, inklusive muskler, slemhäckor, senor, fibrig bindväv.

**Kollagen sjukdom:** lupus erythematosus (SLE), 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.

**Akut binjurebarksinsufficiens:** vid operation, svår stress eller trauma.

Dessutom används Oradexon för adjuvant behandling vid **hjärnödem** (ej då svullnaden beror på huvudskada), som **antimetikum** vid cancerbehandling och för palliativ behandling i slutskedet av **neoplastiska sjukdomar**.

Oradexon används 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

Oradexon injektionsvätska används då tillståndets allvarlighetsgrad förutsätter snabb och kraftig symtomlindring eller då oral behandling inte är möjlig.

Oradexon kan ges intravenöst, intramuskulärt eller som lokal injektion. Oradexon 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.

Oradexon kan spädas med någon av följande **infusions**vätskor eller injiceras direkt i överföringslangen utan utfällning av produktens beståndsdelar.

Efter spädning med dessa infusionsvätskor bibehåller Oradexon sin effekt antingen 12 timmar vid förvaring i rumstemperatur eller 24 timmar vid förvaring vid 2–8 °C.

**Infusionsvätskor:** 0,9 % natriumklorid, 5 % glukosanhydrid, 10 % invertsocker, 5 % sorbitol, Ringers lösning, Hartmanns lösning (Ringers laktat), Rheomacrodex, Isodex, Haemaccel.

### Dosering

**Doseringen av Oradexon** 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.

**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.

**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, i 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 kliande knölar i huden och viktminskning.

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

### Behandling av COVID-19

För vuxna 7,89 mg (motsvarande 6 mg av basformen av dexametason) intravenöst en gång dagligen i upp till 10 dagar.

#### *Pediatrisk population*

Rekommenderad dos för pediatrika patienter (ungdomar i åldern 12 år och äldre) är 7,89 mg (motsvarande 6 mg av basformen av dexametason) intravenöst en gång dagligen i upp till 10 dagar.

Behandlingstiden ska anpassas efter kliniskt svar och patientens individuella behov.

#### *Äldre, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig.

### **4.3 Kontraindikationer**

Systemisk eller lokal infektion i eller runt den led som behandlas, om inte särskild antimikrobiell behandling används.

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

### **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.

**Allvarliga neurologiska biverkningar relaterade till epidural användning.** Allvarliga neurologiska biverkningar, i några fall med fatal utgång, har rapporterats vid epidural injektion av kortikosteroider. De rapporterade biverkningarna omfattar bland annat ryggmärgsinfarkt, paraplegi, tetraplegi, kortikal blindhet och stroke. Dessa allvarliga biverkningar har rapporterats både med och utan fluoroskopi. Säkerhet och effekt vid epidural användning av kortikosteroider har inte fastställts och kortikosteroider har inte godkänts för denna användning.

**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 (t.ex. patienter med hög proliferationshastighet, hög tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel) ska övervakas noggrant och lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas.

**Binjurebarks atrofi** 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.

**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.

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

**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.

**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.

**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.

Glukokortikoider kan orsaka dosberoende **tillväxthämning** hos barn och ungdomar som kan vara bestående.

Allmänna biverkningar av systemiska glukokortikoider kan få allvarigare konsekvenser hos **äldre patienter**, 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 leda till ytterligare degeneration av leden. Detta beror förmodligen på överansträngning av den sjuka leden när smärtan och de andra symtomen avtar.

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.

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.

**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).

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.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. 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.

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.

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.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Dexametason passerar placentabariären 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.

Om behandling med glukokortikoid ändå är nödvändig (t.ex. för att förhindra andnödssyndrom, RDS) och graviditeten fortskrider normalt, kan modern behandlas på samma sätt som en person som inte är gravid. Patienter med preeklampsi eller vätskeretention ska övervakas noggrant.



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.

#### Amning

Glukokortikoider utsöndras i liten utsträckning i bröstmjölk och barn till mödrar som ges farmakologiska doser ska övervakas noggrant med avseende på binjuresuppression.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

### **4.8 Biverkningar**

Tumörlyssyndrom har rapporterats i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

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.

Mag- och duodenalsår samt eventuell blödning kan ibland förekomma efter kortvarig behandling.

Följande biverkningar har förknippats med långtidsbehandling med systemisk glukokortikoid:

**Endokrina/metaboliska.** 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.

**Antiinflammatoriska och immunsuppressiva effekter.** Ökad infektionsbenägenhet och maskering av kliniska tecken på allvarliga infektioner, opportunistiska infektioner, aktivering av tuberkulos.

**Muskuloskeletal.** Osteoporos, frakturer i ryggkotor och rörben, avaskulär osteonekros, senruptur. Proximal myopati.

**Vätske- och elektrolytrubbningar.** Natrium- och vätskeretention, hypertoni, kaliumförlust, hypokalemisk alkalos.

**Neuropsykiatriska.** Eufori, psykologiskt beroende, depression, insomni, förvärrad schizofreni. Intrakraniell tryckökning och papillödem hos barn (pseudotumor cerebri), vanligen efter avslutad behandling. Förvärrad epilepsi.

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

**Hud.** Försämrad läkning, hudatrofi, blåmärken, telangiectasi, hudbristningar, akne.

**Vanliga.** Överkänslighet, inklusive anafylaxi och angioödem, har rapporterats. Leukocytos. Tromboemboli.

**Hjärtat.** Hypertrofisk kardiomyopati hos för tidigt födda spädbarn (se avsnitt 4.4) (ingen känd frekvens).

#### 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](http://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 understödjande.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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 anti-allergisk, 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 (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) är en prövarinitierad, individuellt randomiserad, kontrollerad, öppen, adaptiv plattformstudie för att utvärdera effekten av möjliga behandlingar för sjukhusinlagda COVID-19-patienter.

Studien utfördes på 176 sjukhus i Storbritannien.

6425 patienter randomiserades och fick endera dexametason (2104 patienter) eller enbart standardbehandling (4321 patienter). 89 % av patienterna hade laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion.

Vid randomisering erhöill 16 % av patienterna invasiv mekanisk ventilation eller extrakorporeal membransyresättning (ECMO), 60 % fick enbart syrgasbehandling (med eller utan icke-invasiv ventilatorbehandling) och 24 % fick ingen av behandlingarna ovan.

Patienternas medelålder var 66,1±15,7 år. 36 % av patienterna var kvinnor. 24 % av patienterna hade en historik av diabetes, 27 % av hjärtsjukdom, 21 % av kronisk lungsjukdom.

<sup>1</sup> www.recoverytrial.net

### Primärt effektmått

Dödligheten vid 28 dagar var signifikant lägre i dexametasongruppen jämfört med gruppen som fick standardbehandling, dödsfall rapporterades hos 482 av 2104 patienter (22,9 %) jämfört med hos 1110 av 4321 patienter (25,7 %) (frekvenskvot, 0,83; 95 % konfidensintervall [KI], 0,75–0,93;  $p < 0,001$ ).

I dexametasongruppen var incidensen av dödsfall lägre än hos gruppen som fick standardbehandling för de patienter i dexametasongruppen som fick invasiv mekanisk ventilation (29,3 % vs. 41,4 %; frekvenskvot, 0,64; 95 % KI, 0,51–0,81) samt hos de som fick syrgasbehandling utan invasiv mekanisk ventilation) (23,3 % vs. 26,2 %; frekvenskvot, 0,82; 95 % KI, 0,72–0,94).

Det sågs ingen tydlig effekt av dexametason hos patienter som inte fick något respiratoriskt stöd vid randomisering (17,8 % vs. 14,0 %; frekvenskvot, 1,19; 95 % KI, 0,91–1,55).

### Sekundära effektmått

Patienterna i dexametasongruppen hade kortare sjukhusinläggning än de i gruppen som fick standardbehandling (median, 12 dagar vs. 13 dagar) samt större sannolikhet att vara vid liv och skrivas ut inom 28 dagar (frekvenskvot, 1,10; 95 % KI, 1,03 till 1,17).

I linje med det primära effektmåttet sågs den största effekten på utskrivning inom 28 dagar hos patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering (frekvenskvot, 1,48; 95 % KI 1,16–1,90), följt av patienter som fick enbart syrgasbehandling (frekvenskvot, 1,15; 95 % KI 1,06–1,24).

Hos patienter som inte fick syrgasbehandling sågs ingen fördelaktig effekt (frekvenskvot, 0,96; 95 % KI 0,85–1,08).

Behandlingsresultat	Dexametason (N = 2 104)	Standardbehandling (N = 4 321)	Frekvens- eller riskkvot (95 %-KI*
	<i>antal patienter/totala antalet patienter (%)</i>		
<b>Primärt behandlingsresultat</b>			
Dödlighet vid 28 dagar	482 / 2 104 (22,9)	1 110 / 4 321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
<b>Sekundära behandlingsresultat</b>			
Utskrivning från sjukhus inom 28 dagar	1 413 / 2 104 (67,2)	2 745 / 4 321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Invasiv mekanisk ventilation eller död†	456 / 1 780 (25,6)	994 / 3 638 (27,3)	0,92 (0,84–1,01)
Invasiv mekanisk ventilation	102 / 1 780 (5,7)	285 / 3 638 (7,8)	0,77 (0,62–0,95)
Död	387 / 1 780 (21,7)	827 / 3 638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

\* Frekvenskvoten har åldersjusterats av seende resultat för 28-dagarsmortaliteten samt sjukhusutskrivning. Riskkvoten har åldersjusterats av seende resultat för behandling med Invasiv mekanisk ventilation eller död samt dess undergrupper.

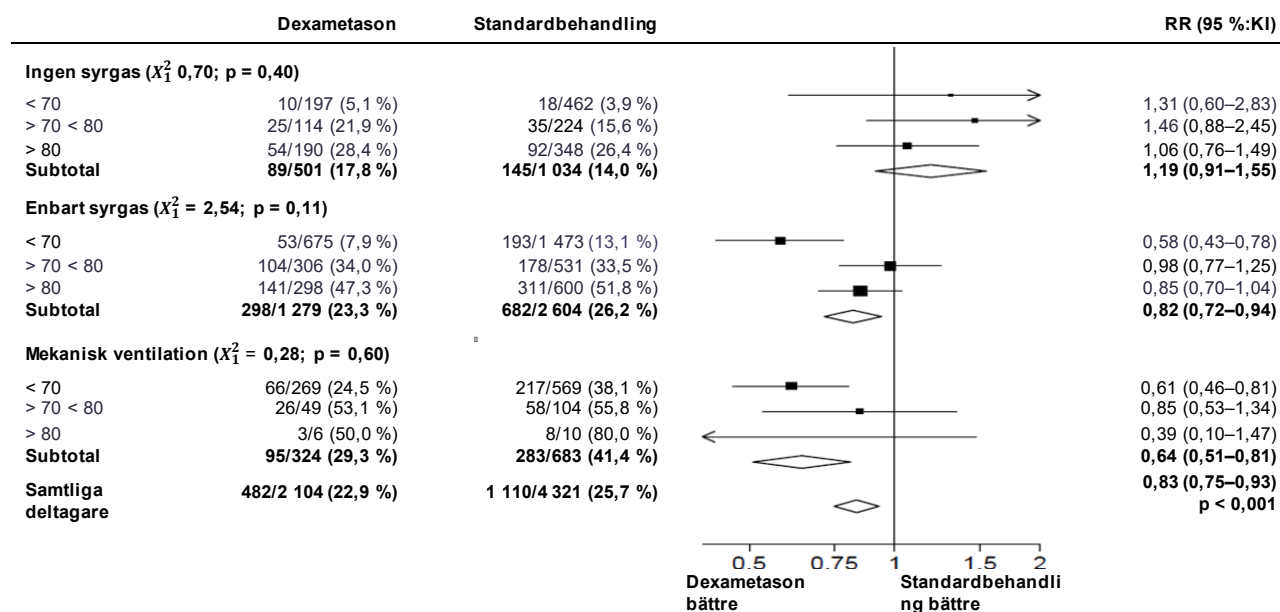
† Patienter som fick invasiv mekanisk ventilation vid randomisering är exkluderade från denna kategori.

## Säkerhet

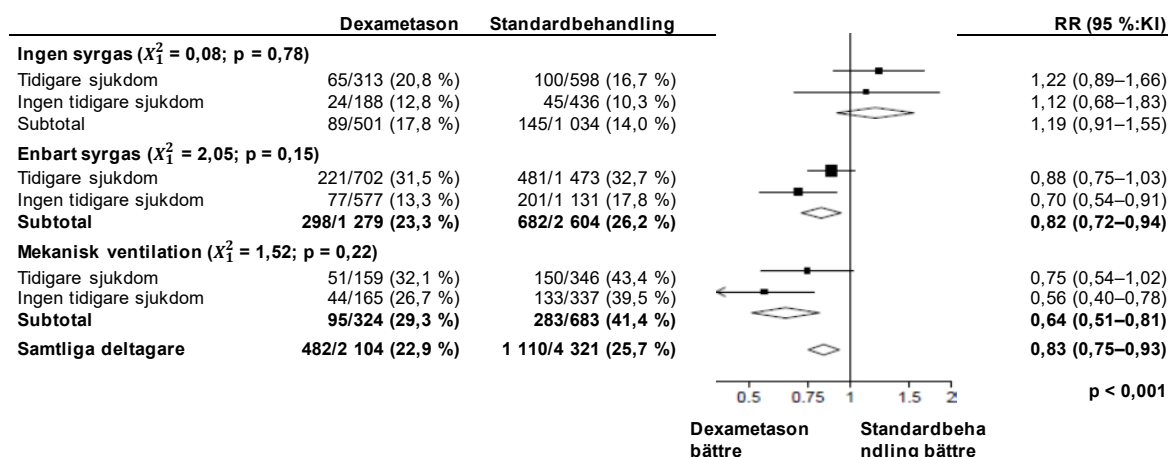
Fyra allvarliga biverkningar (Serious Adverse Events (SAEs)) var relaterade till studiebehandlingen: två allvarliga biverkningar avseende hyperglykemi, en allvarlig biverkning avseende steroidinducerad psykos, och en allvarlig biverkning avseende blödning från övre mag-tarmkanalen. Samtliga biverkningar var övergående.

## Undergruppanalyser

### Effekten av administrering av DEXAMETASON på 28-dagarsmortaliteten, fördelat på ålder samt respiratoriskt stöd vid tidpunkten för randomisering<sup>2</sup>



### Effekten av administrering av DEXAMETASON på 28-dagarsmortaliteten, fördelat på respiratoriskt stöd vid tidpunkten för randomisering samt förekomst av kronisk sjukdom i anamnesen<sup>3</sup>



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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

### Distribution

Dexametason binds (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 djurstudier har gomspalt observerats hos råtta, mus, hamster, kanin, hund och primater, men inte hos hästar eller får. I vissa fall var dessa avvikelser förknippade med CNS- och hjärtdefekter. Hos primater sågs effekter i hjärnan efter exponering. Dessutom kan fostertillväxten hämmas. Alla dessa effekter observerades vid höga doser.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat, glycerol, natriumhydroxid och fosforsyra, vatten för injektionsvätskor.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen.

Efter spädning med infusionsvätskor bibehåller Oradexon sin effekt antingen 12 timmar vid förvaring i rumstemperatur (15–25 °C) eller 24 timmar vid förvaring vid 2–8 °C.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 x 1 ml och 50 x 1 ml

2 ml färglös injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5890

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: den 24 september 1969  
Datum för den senaste förnyelsen: den 9 januari 2006

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

29.8.2022