

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dexamethason Krka, 4 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust (1 ampull) sisaldab 4 mg deksametasoonfosfaati (naatriumsoolana).
INN. *Dexamethasonum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Värvitu kuni kahvatukollane selge lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Parenteraalne: neerupealise koore puudulikkus. Põletikuvastast ja immuunsupresseerivat ravi vajavate haiguste (reumaatilised jt autoimmuunsete protsessidega seotud haigused, nefrootiline sündroom, ajuturse, allergilised reaktsioonid, sh astma) sümptomaatiline ravi. Äge lümfoidne leukeemia. Šokk. Deksametasoon on näidustatud koroonaviirushaiguse 2019 (COVID-19) raviks täiskasvanutel ja noorukitel (vanuses 12 aastat ja vanemad kehakaaluga vähemalt 40 kg), kes vajavad täiendavat hapnikravi.

Intra- ja periartikulaarne: reumatoidartriit, osteoartroos, pehmete kudede põletikulised haigused (bursiit, sünoviit, periartriit, epikondüliit jt).

Intralesionaalne: armkude, lamelihhen, psoriaatilised naastud. Rõngasgranuloom. Krooniline lihtlihen (neurodermatiit). Diskoidne erütematoosne luupus. Necrobiosis lipoidica diabeedi korral. Areaatalopeetsia, lokaliseerunud hüpertroofilised, infiltreerunud, põletikulised kahjustused.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annused tuleb määrata individuaalselt, vastavalt patsiendi haigusele, oletatavale ravi kestusele, patsiendi taluvusele kortikoidide suhtes ja ravivastusele.

Süstelahust võib manustada intravenoosselt (kas süstena või infusioonina, lahustatuna glükoosi- või füsioloogilises naatriumkloriidilahuses), intramuskulaarselt või paiksel (intraartikulaarse süstena, süstena nahalesiooni või pehmete kudede infiltratsioonina).

Parenteraalne manustamine

Deksametasooni manustatakse parenteraalselt esmaabiolukordades, kui suukaudne ravi ei ole võimalik ning lõigus 4.1 eraldi ära märgitud situatsioonides.

Parenteraalselt võib deksametasooni manustada intravenoosse või intramuskulaarse süstena ja infusioonina (glükoosi- või füsioloogilises naatriumkloriidi lahuses).

Keskmine soovitatav ööpäevane algannus intravenoosseks või intramuskulaarseks manustamiseks on 0,5...9 mg või vajadusel veelgi rohkem. Deksametasooni algannuseid tuleb manustada seni, kuni saavutatakse kliiniline vastus; seejärel tuleb annuseid järk-järgult kuni vähima kliinilist toimet andva

annuseni vähendada. Kui suuri annuseid manustatakse kauem kui paar päeva, tuleb annuseid vähendada järk-järgult, mitme järgneva päeva või ka pikema aja jooksul.

Covid-19 raviks

Täiskasvanud

Täiskasvanud patsientidel on soovitatav annus 6 mg intravenoosselt üks kord ööpäevas kuni 10 päeva.

Lapsed

Lastel (noorukid vanuses 12 aastat ja vanemad) on soovitatav annus 6 mg intravenoosselt üks kord ööpäevas kuni 10 päeva.

Ravi kestus peab lähtuma kliinilisest vastusest ja konkreetse patsiendi vajadustest.

Eakad, neerupuudulikkus, maksapuudulikkus

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Paikne manustamine

Intraartikulaarsel manustamisel on soovitatav ühekordne deksametasooni annus 0,4...4 mg. Annuse suurus sõltub haigusest haaratud liigese suuruselt: suurte liigeste puhul on deksametasooni tavaliseks annuseks 2...4 mg, väikeste liigeste puhul 0,8...1 mg. Intraartikulaarset süstimist võib korrata 3...4 kuu pärast. Ühte liigesesse võib kogu elu jooksul manustada deksametasooni ainult 3...4 korda, seejuures võib seda manustada mitte rohkem kui 2 liigesesse. Sagedama manustamise tagajärjel võib tekkida liigeskõhre kahjustus ja luunekroos.

Tavaliseks limapauna süstitavaks deksametasooni annuseks on 2...3 mg, kõõlustuppedesse süstitavaks annuseks 0,4...1 mg ning kõõlustesse süstitavaks annuseks 1...2 mg.

Intralesionaalseks süstimiseks kasutatakse deksametasooni sama suurtes annustes kui intraartikulaarsel manustamisel. Samaaegselt võib deksametasooni infiltreerida maksimaalselt kuni kahte lesiooni.

Deksametasooni soovitatav annus infiltratsiooniks pehmetesse kudedesse (periartikulaarsel manustamisel) on 2...6 mg.

Eakad

Üldiselt tuleb eakatel ravimi määramisel olla ettevaatlik. Soovitatav on alustatada väikseimast raviannusest, kuna eakatel on suurem võimalus maksa-, neeru- või südamefunktsiooni languseks, kaasuva haiguse esinemiseks või teiste ravimite kasutamiseks.

Lapsed

Soovitatav intramuskulaarne annus on asendusravi korral 0,02 mg/kg kehakaalu kohta või 0,67 mg/m² kehapiina kohta, 3 annuseks jagatuna, igal kolmandal päeval. Alternatiivselt võib igapäevaselt manustada 0,008...0,01 mg/kg kehakaalu kohta või 0,2...0,3 mg/m² kehapiina kohta.

Teiste näidustuste korral on soovitatav annus 0,02...0,1 mg/kg kehakaalu kohta või 0,8...5 mg/m² kehapiina kohta, manustatuna iga 12...24 tunni järel.

0,75 mg deksametasooni on ekvivalentne 4 mg metüülprednisolooni ja triamtsinolooni, 5 mg prednisooni ja prednisolooni, 20 mg hüdrokortisooni või 25 mg kortisooni annusega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus deksametasooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- ägedad viiruslikud, bakteriaalsed ja süsteemsed seeninfektsioonid (juhul kui ei ole rakendatud sobivat ravi);
- Cushingi sündroom;
- vaksineerimine elusvaktsiinidega;
- rinnaga toitmine (väljaarvatud erakorralised olukorrad).
- Intramuskulaarne manustamine on vastunäidustatud raskete hemostaasi häiretega patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Võõrutussündroom (ka ilma ilmsete neerupealiste puudulikkuse nähtudeta) võib ravi lõpetamisel ilmnedu patsientidel, keda on ravitud deksametasooniga pika aja jooksul (palavik, voolus ninast, konjunktivi punetus, ninakinnisus, peavalu, pearinglus, unisus, ärrituvus, lihase- ja liigesevalu, oksendamine, kaalukaotus, nõrkus ning sageli ka krambid). Seetõttu tuleb deksametasooni annuseid vähendada järk-järgult. Ravi järsk lõpetamine võib olla eluohtlike tagajärgedega.

Patsientidel, kes satuvad ravimi kasutamise ajal või ravi lõpetamisel ebaharilikku stressogeensesse situatsiooni (trauma, operatsioonide või raskete haiguste tõttu), tuleb deksametasooni annuseid suurendada või kasutada hüdrokortisooni või kortisooni.

Patsientidel, kes on deksametasooni kasutanud pika aja vältel ning kes pärast ravi lõpetamist satuvad tugevasse stressi, tuleb deksametasooni manustamist uuesti alustada, kuna selle kasutamisest indutseeritud neerupealiste puudulikkus võib püsida veel mitmeid kuid pärast ravi katkestamist.

Ravi deksametasooni või looduslike glükokortikosteroididega võib maskeerida olemasoleva või uue infektsiooni sümptomeid ning interstitsiaalse perforatsiooni märke haavandilise koliidiga patsientidel.

Deksametasoon võib indutseerida süsteemsete seeninfektsioonide, latentse amöbiaasi ning kopsutuberkuloosi ägenemist.

Aktiivse kopsutuberkuloosiga patsientidele tohib deksametasooni manustada (koos tuberkuloosivastaste preparaatidega) ainult fulminantsete või raskete dissemineerunud kopsutuberkuloosi vormide korral. Inaktiivse kopsutuberkuloosiga või tuberkuliinpositiivsetele patsientidele, keda ravitakse deksametasooniga, tuleb teha ka kemoprofülaktilikat.

Ettevaatus ja range meditsiiniline järelevalve on vajalik osteoporoosi, hüpertensiooni, südamepuudulikkuse, tuberkuloosi, glaukoomi, maksa- või neerupuudulikkusega patsientidel, diabeedi, akuutse peptilise haavandi, värske intestinaalse anastomoosi, haavandilise koliidi ja epilepsia korral. Erilist ettevaatust tuleb rakendada patsientidel esimeste nädalate jooksul peale müokardiinfarkti, trombembolismi, *myasthenia gravis*'e, glaukoomi, hüpotüreoidismi, psühhoosi või psühhoneuroosiga patsientidel ning eakatel, üle 65-aastaste patsientidel.

Deksametasoonravi ajal võib diabeet süveneda või haigus kanduda latentsest faasist kliiniliste nähtudeni.

Pikaajalise ravi korral tuleb jälgida kaaliumisisaldust vereseerumis.

Süsteemsete kortikosteroidide kasutamist ei pea lõpetama patsientidel, keda on juba muudel põhjustel ravitud süsteemsete (suukaudsete) kortikosteroididega (nt kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendid) ning täiendav hapnik ei ole vajalik.

Ravi ajal deksametasooniga on vastunäidustatud vaktsineerimine elusvaktsiinidega. Immuniseerimisel surmatud viirusvaktsiinide või bakteriaalsete vaktsiinidega ei kujune oodatavat antikehade hulga suurenemist ning ei saavutata vajalikku protektiivset tulemust. Deksametasooni ei manustata tavaliselt 8 nädala jooksul enne ning 2 nädala jooksul pärast vaktsineerimist.

Patsiendid, keda ravitakse pikaajaliselt deksametasooni suurte annustega ning kes ei ole varem leetrid põdenud, peavad vältima kontakti nakatunud isikutega - juhusliku kontakti korral soovitatakse profülaktilist ravi immuunoglobuliinidega.

Ettevaatus on vajalik ka patsientide puhul, kes taastuvad luumurdudest või operatsioonidest, kuna deksametasoon aeglustab haavade ja luumurdude paranemisprotsessi.

Maksatsirroosi või hüpotüreoidismiga patsientidel on glükokortikosteroidide toime tugevnenud.

Kortikoidid võivad mõjutada nahatestide tulemusi.

Turuletulekujärgselt on vereloome kasvajatega patsientidel pärast deksametasooni kasutamist üksi või koos teiste kemoterapeutikumidega teatatud tuumori lüüsi sündroomist (TLS). TLSi kõrge riskiga patsiente (nt kõrge proliferatsiooni kiirus, suur tuumor ja kõrge tundlikkus tsütotoksiliste ainete suhtes) tuleb hoolikalt jälgida ja vajadusel rakendada ettevaatusabinõusid.

Nägemishäired

Kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaalutleda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, mis võivad olla näiteks katarakt, glaukoom või harvikaigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel.

Lapsed

Lapsi ja noorukeid võib deksametasooniga ravida ainult selgete näidustuste olemaolul. Deksametasoonravi ajal tuleb hoolikalt jälgida lapse või nooruki kasvu ja arengut.

Enneaegsed vastsündinud: olemasolevate andmete põhjal võivad enneaegsetel kroonilise kopsuhaigusega lastel pärast varast manustamist (< 96 tundi) algannusega 0,25 mg/kg kaks korda ööpäevas pikaajalisel manustamisel tekkida neuroloogilised kõrvaltoimed.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 1 ml süstelahuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Deksametasooni samaaegsel kasutamisel mittesteroidsete põletikuvastaste preparaatidega suureneb seedetrakti verejooksude tekke ning haavandumise oht.

Samaaegsel kasutamisel fenütoiini, fenobarbitaali, karbamasepiini, primidooni, rifampitsiini, efedriini või aminoglütetimiidiga väheneb deksametasooni toime; seega tuleb deksametasooni annuseid nimetatud ravimite kasutamisel suurendada.

Koostoimed eespool nimetatud ravimitega võivad mõjutada deksametasooni supressioonitesti tulemusi. Kui nimetatud test viiakse läbi nende ravimite manustamise ajal, tuleb testi tulemuste hindamisel sellega arvestada.

Deksametasoon vähendab antidiabeetiliste ja hüpertensioonivastaste ravimite, prasikvanteeli ja natriureetiliste ravimite toimet (nende ravimite annuseid tuleks suurendada), samas tugevdab ta hepariini, albendasooli ning kaliureetiliste ravimite toimet (vajadusel tuleb nende ravimite annuseid vähendada).

Deksametasoon võib mõjutada kumariinsete antikoagulantide toimet, seega tuleb nende ravimite samaaegsel manustamisel protrombiiniaega sagedamini mõõta.

Glükokortikosteroidide suurte annuste ning beeta-2-retseptori agonistide samaaegsel manustamisel suureneb hüpokaleemia tekkerisk. Hüpokaleemiaga patsientidel on suurenenud südameglükosiidide toksilisus ja rütmihäireid põhjustav toime.

Antatsiidid vähendavad deksametasooni imendumist seedetraktist. Deksametasooni manustamist koos toidu ja alkoholiga ei ole uuritud, kuigi samaaegne ravimite ja suure naatriumisisaldusega toidu manustamine ei ole soovitatav. Suitsetamisel ei ole mõju deksametasooni farmakokineetikale.

Glükokortikosteroidid suurendavad salitsülaatide neerukliirensit ning seetõttu võib olla raske

saavutada salitsülaatide terapeutilist kontsentratsiooni vereseerumis. Ettevaatus on vajalik nende patsientide puhul, kellel vähendatakse järk-järgult kortikosteroidide annuseid, kuna neil võib salitsülaatide kontsentratsiooni suurenemise tagajärjel vereseerumis avalduda toksiline toime.

Kui samaaegselt manustatakse suukaudseid rasestumisvastaseid preparaate, võib pikeneda glükokortikosteroidide poolväärtusaeg, tugevneda nende bioloogiline toime ning suurenda kõrvaltoimete esinemissagedus.

Ritodriini ja deksametasooni samaaegne kasutamine sünnituse ajal on vastunäidustatud, kuna see võib põhjustada kopsuturset. Sellise seisundi korral on esinenud ema surma.

Samaaegne ravi koos CYP3A inhibiitoritega, sealhulgas kobitsistaati sisaldavate ravimitega, eeldatavalt suurendab süsteemsete kõrvaltoimete riski. Nende ravimite kombinatsiooni tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravi kasulikkus ületab kortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete suurenenud riski. Nende ravimite kooskasutamise korral peab patsiente jälgima kortikosteroidide süsteemsete toimete suhtes.

Kasulikud koostained: Deksametasooni ja metoklopramiidi, difenhüdramiini, prokloorperasiini või 5-HT₃-retseptorite antagonistide (serotoniini või 5-hüdroksütrüptamiini 3. tüüpi retseptorite antagonistide, näiteks ondansetrooni või granisetroni) samaaegne manustamine on efektiivne kemoterapiast (tsisplatiin, tsüklofosfamiid, metotreksaat, fluorouratsiil) tingitud iivelduse ja oksendamise profülaktikaks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Deksametasooni kahjulikku toimet lootele ja vastsündinule ei saa välistada. Ravim pidurdab loote emakasisest kasvu. Kortikosteroidide tohib raseduse ajal kasutada ainult üksikutel erakorralistel juhtudel, kui sellest saadav võimalik kasu emale kaalub üles võimalikud ohud lootele. Preeklampsia korral tuleb rakendada erilist ettevaatust. Vastavalt üldistele soovitudele tuleb raseduse ajal kasutada väikseimat annust, millega on võimalik saavutada kontroll ravitava haiguse üle. Lapsi, kes on sündinud raseduse ajal glükokortikosteroidide kasutanud emadel, tuleb hoolikalt jälgida neerupeatiste puudulikkuse tunnuste suhtes.

Glükokortikosteroidid läbivad platsentaarbarjääri ning saavutavad looteveres kõrged kontsentratsioonid. Võrreldes näiteks prednisooniga metaboliseerub deksametasoon platsentas väiksemas ulatuses. Seetõttu võivad looteveres tekkida ravimi kõrged kontsentratsioonid. Mõningatel andmetel võivad isegi glükokortikosteroidide farmakoloogilised annused suurendada platsenta puudulikkuse, oligohüdramnioni, loote kasvu pidurdumise ning intrauteriitse surma esinemissagedust, samuti põhjustada leukotsüütide (neutrofiilide) arvu suurenemist lootel ning loote leukotsüütide (neutrofiilide) arvu suurenemist ja neerupeatiste puudulikkust.

Kortikosteroidide manustamine tiinetele loomadele võib põhjustada loote arenguhäireid, sealhulgas suulaelõhet, emakasisese kasvu pidurdumist ja aju kasvu ning arengut. Puuduvad tõendid, et kortikosteroidid põhjustavad inimestel suurema sagedusega kaasasündinud väärarenguid nagu suulaelõhe/huulelõhe. Vt ka lõik 5.3.

Naistele, kellele manustati glükokortikosteroidide raseduse ajal, on soovitatav sünnituse ajal manustada täiendavaid kortikosteroidide annuseid. Kui sünnitus on pikaleveninud või kui planeeritakse keisrilõiget, soovatakse manustada intravenoosselt hüdrokortisooni annuses 100 mg iga 8 tunni järel.

Imetamine

Väikestes kogustes erituvad glükokortikosteroidid ka rinnapiima. Seetõttu ei ole deksametasoonravi ajal soovitatav last rinnaga toita (eriti juhtudel, kui kasutatakse füsioloogilistest suuremaid annuseid (ligikaudu 1 mg)). Võimalikeks toimeteks on kasvupeetus ning endogeensete glükokortikosteroidide sekretsiooni vähenemine rinnaga toidetaval imikul.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad andmed ravimi toime kohta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mis võivad ravi ajal deksametasooniga esineda, on esinemissageduse alusel määratletud järgmiselt:

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõrvaltoimete esinemissagedus sõltub annuse suurusel ja ravi pikkusest.

Kõrvaltoimed deksametasooni lühiaegsel ravil organsüsteemide kaupa:

	Sage	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired		ülitundlikkusreaktsioonid
Endokriinsüsteemi häired	Mööduv neerupealiste puudulikkus, glükoositalumatus	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Suurenenud söögiisu ja kaalutõus	hüpertriglütserideemia
Psühhiaatrilised häired	Vaimsed häired	
Seedetrakti häired		Maohaavand, äge pankreatiit

Kõrvaltoimed deksametasooni pikaegsel ravil organsüsteemide kaupa:

	Sage	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired		Vähenenud immuunsus, suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele
Endokriinsüsteemi häired	Pikaajaline neerupealiste puudulikkus, laste ja noorukite kasvu aeglustumine	
Ainevahetus- ja toitumishäired	üldine ülekaalulisus	
Silma kahjustused		katarakt, glaukoom
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Õhuke ja habras nahk, erüteem	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste atroofia, ostoporoos	aseptiline luunekroos

Järgnevad deksametasooni kõrvaltoimed võivad ilmned erinevates organsüsteemides (kõrvaltoimed on toodud tõsiduse vähenemise järjekorras).

Vere ja lümfisüsteemi häired

- harv: trombemboolia juhud, monotsüütide ja/või lümfotsüütide arvu langus, leukotsütoos, eosinofiilia (nagu ka teiste glükokortikosteroidide korral) ning harva trombotsütopeenia või mitte-trombotsütopeeniline purpur.

Immuunsüsteemi häired

- Harv: nahalööve, nõgestõbi, angioödeem, bronhospasm ja anafülaktiline reaktsioon.

Südame häired

- Väga harv: multifokaalsed ventrikulaarsed ekstrasüstolid, intermiteeruv bradükardia, hüpertensioon ja hüpertensioonist tingitud entsefalopaatia, hiljuti müokardiinfarkti läbi teinud patsientidel on võimalik südamebendi tekke.

Vaskulaarsed häired

- Aeg-ajalt: hüpertensiivne entsefalopaatia.

Närvisüsteemi häired

- Aeg-ajalt: papilliöödeem ja intrakraniaalse rõhu tõus (*pseudotumor cerebri*) pärast ravi lõpetamist, vertiigo, peavalu.
- Väga harv: krampid.

Psühhiaatrilised häired

- Aeg-ajalt: isiksuse ja käitumuslikud häired, mis kõige sagedamini avalduvad eufooriana. Samuti on teatatud unetusest, ärrituvusest, hüperkineesiast, depressioonist.
- Harv: psühhoosid.

Endokriinsüsteemi häired

- Sage: neerupealiste supressioon ja atroofia (vähenenud vastus stressile), Cushingi sündroom, menstruaaltsükli häired, hirsutism.

Ainevahetus- ja toitumishäired

- Sage: latentse diabeedi muutumine kliiniliselt väljendunud diabeediks, diabeediga patsientidel insuliini või suukaudsete diabeedivastaste ravimite vajaduse suurenemine, naatriumi ja vee retentsioon, kaaliumikaotuse suurenemine.
- Väga harv: tursed ja hüpokaleemiline alkaloos, valkude katabolismist tingitud negatiivne lämmastikubilanss.

Seedetrakti häired

- Aeg-ajalt: iiveldus, luksumine, mao- ja kaksteistsõrmiku peptiline haavand.
- Väga harv: ösofagiit, haavandite perforatsioon ning verejooksud seedetraktist (veriokse, veriroe), pankreatiit ning sapipõie ja soole perforatsioon (eriti kroonilise soolte põletikuga patsientidel).

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

- Sage: lihasnõrkus, steroidmüopaatia (lihaste katabolismist tingitud lihasnõrkus).
- Väga harv: selgroolülide kompressioonfraktuurid, kõõluserebendid (osaliselt koos teatud kinolooniididega kasutades), liigeskõhre lesioonid ja luunekroos (sagedase intraartikulaarse manustamise korral).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

- Sage: haavade paranemise aeglustumine, striiad, petehhiad, ekhümoosid, higierituse suurenemine, akne, reaktsiooni nõrgenemine nahatestidele.
- Väga harv: angioödeem, allergiline dermatiit, nõgestõbi.

Silma kahjustused

- Aeg-ajalt: silmasisese rõhu tõus.
- Harv: nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4).
- Väga harv: eksoftalmia.
- Teadmata: korioretinopaatia.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

- Harv: impotentsus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

- Väga harv: tursed.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Harva on teatatud ägedast üleannustamisest või ägedale üleannustamisele järgnenud surmajuhtudest. Üleannustamisel võivad tekkida suurem osa kõrvaltoimetest (vt lõik 4.8), eeskätt Cushingi sündroom, ent tavaliselt ei teki need mitte varem kui mitu nädalat väldanud ülemäärase suurusega annuste manustamist.

Tavaliselt ei põhjusta ravimi ühekordne suure annuse manustamine kliiniliselt märkimisväärset intoksikatsiooni.

Ravi

Spetsiifilist antidooti ei ole. Üleannustamise ravi on toetav ning sümptomaatiline. Hemodialüüs ei ole sobiv meetod deksametasooni organismist eemaldamise kiirendamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kortikosteroidid süsteemseks kasutamiseks, glükokortikosteroidid, ATC-kood: H02AB02

Toimemehhanism

Deksametasoon on glükokortikoidse toimega sünteetiline neerupealiste koore hormoon (kortikosteroid). Tal on põletikuvastane ja immuunsupressiivne toime, lisaks sellele mõjustab ta energiaainet ainevahetust, glükoosi homeostaasi ning hüpotalaamilise aktiveeriva faktori ja adenohüpofüüsi pärineva troofilise hormooni sekretsiooni (negatiivse tagasisidemehhanismi kaudu).

Farmakodünaamilised toimed

Glükokortikosteroidide toimed ei ole praeguseks ajaks lõplikult selged. Tänapäevaks on aga saadud piisavalt informatsiooni glükokortikosteroidide toimimisest rakutasandil. Rakkude tsütoplasmas on leitud kaks selgelt piiritletud retseptoorset süsteemi. Seondudes glükokortikosteroidide retseptoritega avaldavad kortikosteroidid põletikuvastast ja immuunsupressiivset toimet ning reguleerivad glükoosi homeostaasi. Seondudes mineralokortikosteroidide retseptoritega reguleerivad nad naatriumi ja kaaliumi ainevahetust ning elektrolüütide ja vee tasakaalu.

Glükokortikosteroidid on rasvlahustuvad ained ning tungivad kergesti rakumembraane läbides sihtmärkrakkudesse. Hormooni seondumisel retseptoriga toimuvad muutused retseptori konformatsioonis, mille tulemusena suureneb selle afiinsus DNA suhtes. Hormoon/retseptor-kompleks siseneb rakutuuma ning seondub DNA-molekulil reguleeriva regiooniga, mis on tuntud glükokortikosteroidse vastuse elemendi (GRE) nime all. GRE-ga seondunud aktiveeritud retseptor või spetsiifilised geenid reguleerivad mRNA transkriptsiooni, mis võib kas suurenedada või väheneda. Valmis mRNA transporditakse ribosoomidele ning sellele järgneb uute proteiinide süntees. Sõltuvalt sihtmärkrakkudest ning raku sees toimuvatest protsessidest võib uute proteiinide formeerumine suurenedada (näiteks türosiini transaminaas maksarakkudes) või väheneda (näiteks IL-2 lümfotsüütides). Kuna glükokortikosteroidide retseptoreid on leitud kõigis kudedes, võib eeldada, et need ained

toimivad kõigis organismi rakkudes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Toime energiale metabolismile ning glükoosi homöostaasile: koos insuliini, glükagooni ja katehoolamiinidega reguleerib deksametasoon energiale ressursside säilitamist ning kasutamist. Maksas suurendab ta glükoosi teket püruvaadist ja aminohapetest ning glükogeeni formeerumist. Perifeersetes kudedes, peamiselt lihaskudedes, vähendab ta glükoosi kasutamist ning mobiliseerib aminohappeid (proteiinidest), mida kasutatakse maksas glükoneogeneesi substraadina. Deksametasooni otsene toime rasvade ainevahetusele seisneb tsentripetaalses rasvkude ümberjaotumises ning lipolüütilise vastuse tugevdamises katehoolamiinide toimele.

Deksametasoon seondub retseptoritega proksimaalsetes neerutuubulites ning suurendab neerude verevarustust ning glomerulaarfiltratsiooni, vähendab vasopressiini moodustumist ja sekretsiooni ning suurendab neerude võimet eritada happeid.

Suurendades katehoolamiinide positiivset inotropset toimet vahendavate β -retseptorite arvu ja nende afiinsust, suurendab deksametasoon otseselt südamelihase kontraktiilsust ning perifeersetes veresoontes toonust.

Suurtes annustes kasutatuna inhibeerib deksametasoon I ja III tüüpi kollageeni produktsiooni fibroblastides ning glükoosaminoglükaanide moodustumist. Inhibeeriva toime tõttu ekstratsellulaarse kollageeni ning kollageense maatriksi moodustumisele aeglustab deksametasoon haavade paranemist. Pikaajaline suurtes annustes ravi deksametasooniga indutseerib otseselt progresseeruvat luude resorptsiooni ning vähendab kaudselt (paratüreoidhormooni sekretsiooni suurendamise ning kaltsitoniini sekretsiooni vähendamise kaudu) luukoe moodustumist. Lisaks sellele soodustab ta negatiivset kaltsiumi tasakaalu – vähendab kaltsiumi imendumist soolestikust ning suurendab tema väljavõtmist uriiniga. Selle tulemusena kujunevad tavaliselt sekundaarne hüperparatüreoidism ning fosfatuuria.

Toime hüpotalamusele ja hüpofüüsil: deksametasoonil on 30 korda tugevam glükokortikosteroidne toime kui kortisoolil. Seetõttu on tema kortikotropiini vallandava faktori (CRF) ja AKTH sekretsiooni pärssiv toime endogeense kortisooli toimega võrreldes tugevam. Seega vähendab ta kortisooli sekretsiooni ning põhjustab pikaajalise ravi korral CRF'i ja AKTH inhibeerimise tagajärjel neerupealiste atroofiat. Neerupealiste koore puudulikkus võib kujuneda juba varakult, pärast 5...7 päeva kestnud deksametasooni manustamist annustes, mis vastavad 20...30 mg prednisoonile või 30-päevase ravi järel deksametasooni väikeste annustega. Lühiajalise, kuni 5 ööpäeva kestnud ravi järel deksametasooniga suurtes annustes, võib neerupealiste koore funktsioon saavutada normaalse taseme ühe nädalaga; pikaajalise ravi järel normaliseerub neerupealiste koore funktsioon aeglasemalt, tavaliselt kuni ühe aasta jooksul. Mõnedel patsientidel võib ravi põhjustada pöördumatut neerupealiste koore atroofiat.

Glükokortikosteroidide põletikuvastane ning immunosupresseeriv toime väljendub nende molekulaarses ja biokeemilises toimes. Põletikuvastane molekulaarne toime kujuneb glükokortikosteroidide seondumisel glükokortikosteroidide retseptoritega ning mitmesuguste põletikureaktsiooniga seotud informatsiooni vahendavate molekulide, proteiinide ning ensüümide moodustumist reguleerivate geenide ekspressiooni mõjutamisel. Glükokortikosteroidide biokeemiline põletikuvastane toime kujuneb humoraalsete põletikumediaatorite (prostaglandiinide, tromboksaanide, tsütokiinide ja leukotrieenide) funktsiooni ja moodustumise blokeerimise tagajärjel. Deksametasoon pärssib fosfolipaas A₂ aktiivsust, vähendab arahhidoonhappe vabanemist raku fosfolipiididest ning selle kaudu leukotrieenide moodustumist. Deksametasooni toime fosfolipaasile ei ole otsene, vaid tingitud lipokortiini (makrokortiini) kontsentratsiooni suurenemisest, viimane on aga fosfolipaas A₂ inhibiitor. Deksametasooni pärssiv toime prostaglandiinide ning tromboksaanide moodustumisele kujuneb tema pärssiva toime tõttu spetsiifilise mRNA tekkimisele ning seetõttu ka sünteesitavale tsüklooksügenaasi kogusele. Lisaks sellele pärssib deksametasoon lipokortiini kontsentratsiooni suurendamise kaudu PAF-i sünteesi. Lisaks sellele vähendab deksametasoon TNF-i ja IL-1 sünteesi.

Uuring RECOVERY (randomiseeritud hinnang COVID-19 ravile) on uurija algatatud, individuaalselt randomiseeritud, kontrolliga, avatud, kohastumusliku platvormiga uuring, mis analüüsib võimaliku ravi mõju COVID-19 tõttu hospitaliseeritud patsientidele.

Uuring viidi läbi 176-s Ühendkuningriigi haiglaorganisatsioonis.

6425 patsienti randomiseeriti saama kas deksametasooni (2104 patsienti) või ainult tavalist ravi (4321 patsienti). 89% patsientidest oli laboratoorselt kinnitatud SARS-CoV-2 infektsioon.

Randomiseerimisel invasiivset mehhaanilist hingamist või kehavälist membraanoksügenatsiooni sai 16% patsientidest, ainult hapnikku sai 60% (mitteinvasiivse hingamisega või ilma) ja 24% ei saanud kumbagi.

Patsientide keskmine vanus oli 66,1±15,7 aastat. Patsientidest 36% olid naised. Patsientidest 24%-l esines anamneesis diabeet, 27%-l südamehaigus ja 21%-l krooniline kopsuhaigus.

Esmane tulemusnäitaja

Suremus 28 päeva pärast oli deksametasooni rühmas oluliselt madalam kui tavalises ravirühmas, kus teavitatud surmajuhtumeid esines vastavalt 482 patsiendil 2104-st (22,9%) ja 1110 patsiendil 4321-st (25,7%) (kordajate suhe, 0,83; 95% usaldusintervall [CI], 0,75...0,93; P<0,001). Patsientidel, kellel kasutati deksametasooni rühmas invasiivset mehhaanilist hingamist (29,3% vs. 41,4%; kordajate suhe, 0,64; 95% CI, 0,51...0,81), oli surmajuhtude sagedus väiksem, kui patsientidel tavalises ravirühmas ja nendel, kes said täiendavat hapnikku ilma invasiivse mehhaanilise hingamiseta (23,3% vs. 26,2%; kordajate suhe, 0,82; 95% CI, 0,72...0,94).

Deksametasooni selge toime puudus patsientidel, kes randomiseerimisel (17,8% vs. 14,0%; kordajate suhe, 1,19; 95% CI, 0,91...1,55) ei vajanud hingamisel mingisugust abi.

Teisene tulemusnäitaja

Deksametasooni rühma patsientide haiglas viibimise kestus oli lühem kui tavalises ravirühmas (mediaan, 12 päeva vs 13 päeva) ja suurem haiglast 28 päeva jooksul (kordajate suhe, 1,10; 95% CI, 1,03...1,17) väljasaamise tõenäosus.

Esmase tulemusnäitajaga vastavuses täheldati, et patsientide 28 päeva jooksul haiglast väljasaamise tõenäosusele avaldas kõige suuremat mõju randomiseerimisel invasiivne mehhaaniline hingamine (kordajate suhe 1,48; 95% CI 1,16, 1,90), millel järgnes ainult hapniku kasutamine (kordajate suhe, 1,15 ;95% CI 1,06...1,24). Kasulik mõju puudus patsientidele, kes ei saanud hapnikku (kordajate suhe, 0,96 ; 95% CI 0,85...1,08).

Tulemusnäitaja	Deksametasoon (n = 2104)	Tavaline ravi (n = 4321)	Kordajate või Riskide suhe (95 % CI)*
	<i>Patsientide arv/ patsientide kogu arv (%)</i>		
Esmane tulemusnäitaja			
Suremus 28 päeva pärast	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75...0,93)
Teisene tulemusnäitaja			
Haiglast vabanemine 28 päeva jooksul	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03...1,17)
Invasiivne mehhaaniline hingamine või surm†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84...1,01)
Invasiivne mehhaaniline hingamine	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62...0,95)
Surm	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84...1,03)

* Kordajate suhted on vanuse järgi kohandatud vastavalt 28-päeva suremusest ja haiglast vabanemisest saadud tulemusnäitajatega. Riskide suhted on vanuse järgi kohandatud vastavalt invasiivsest mehhaanilisest hingamisest või surmast ning selle alamkomponentidest saadud tulemusnäitajatega.

† Selles kategoorias ei arvestatud patsientidega, kes olid randomiseerimisel invasiivsel mehhaanilisel hingamiselt.

Ohutus

Uuringus kasutatud ravimiga oli seotud neli tõsist kõrvaltoimet (*serious adverse events*, SAEs): kaks hüperglükeemiaga seotud tõsist kõrvaltoimet, üks steroididest tingitud psühhoosi tõsine kõrvaltoime ja

üks ülaseedetrakti verejooksuga seotud tõsine kõrvaltoime. Kõik kõrvaltoimed taandusid.

Alarühmade analüüs

DEKSAMETASOONI mõju 28-päevasele suremusele randomiseerimisel saadud vanuse ja hingamistegevuse toetuse järgi

	Deksametason	Tavaline ravi		RR (95% CI)
Ilma hapnikuta ($\chi^2=0,70$; $p=0,40$)				
<70	10/197 (5,1%)	18/462 (3,9%)		1,31 (0,60...2,83)
≥70 <80	25/114 (21,9%)	35/224 (15,6%)		1,46 (0,88...2,45)
≥80	54/190 (28,4%)	92/348 (26,4%)		1,06 (0,76...1,49)
Vahesumma	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)		1,19 (0,91...1,55)
Ainult hapnik ($\chi^2=2,54$; $p=0,11$)				
<70	53/675 (7,9%)	193/1473 (13,1%)		0,58 (0,43...0,78)
≥70 <80	104/306 (34,0%)	178/531 (33,5%)		0,98 (0,77...1,25)
≥80	141/298 (47,3%)	311/600 (51,8%)		0,85 (0,70...1,04)
Vahesumma	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		0,82 (0,72...0,94)
Mehhaaniline hingamine ($\chi^2=0,28$; $p=0,60$)				
<70	66/269 (24,5%)	217/569 (38,1%)		0,61 (0,46...0,81)
≥70 <80	26/49 (53,1%)	58/104 (55,8%)		0,85 (0,53...1,34)
≥80	3/6 (50,0%)	8/10 (80,0%)		0,39 (0,10...1,47)
Vahesumma	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)		0,64 (0,51...0,81)
Kõik patsiendid	482/2104 (22,9%)	1110/4321 (25,7%)		0,83 (0,75...0,93) $p < 0,001$
			Deksametason edukam	Tavaline ravi edukam

DEKSAMETASOONI mõju 28-päevasele suremusele randomiseerimisel saadud vanuse ja krooniliste haiguste anamneesis esinemise järgi

	Deksametason	Tavaline ravi	RR (95% CI)
Ilma hapnikuta ($\chi^2=0,08$; $p=0,78$)			
Varasem haigus	65/313 (20,8%)	100/598 (16,7%)	1,22 (0,89...1,66)
Varasem haigus puudub	24/188 (12,8%)	45/436 (10,3%)	1,12 (0,68...1,83)
Vahesumma	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)	1,19 (0,91...1,55)
Ainult hapnik ($\chi^2=2,05$; $p=0,15$)			

Varasem haigus	221/702 (31,5%)	481/1473 (32,7%)		0,88 (0,75...1,03)
Varasem haigus puudub	77/577 (13,3%)	201/1131 (17,8%)		0,70 (0,54...0,91)
Vahesumma	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		0,82 (0,72...0,94)
Mehaaniline hingamine ($\chi^2=1,52$; $p=0,22$)				
Varasem haigus	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)		0,75 (0,54...1,02)
Varasem haigus puudub	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)		0,56 (0,40...0,78)
Vahesumma	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4%)		0,64 (0,51...0,81)
Kõik patsiendid	482/2104 (22,9%)	1110/4321 (25,7%)		0,83 (0,75...0,93) p <0,001
			Deksametason edukam	Tavaline ravi edukam

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Intravenoosel manustamisel kujuneb maksimaalne deksametasoonfosfaadi kontsentratsioon vereseerumis välja 5 minuti ning intramuskulaarsel manustamisel 1 tunni jooksul. Ravimi paiksel manustamisel, süstides seda liigesesse või pehmetesse kudedesse (lesioonidesse), on toimeaine imendumine aeglasem kui intramuskulaarsel manustamisel. Intravenoosel manustamisel algab ravimi toime kiiresti. Intramuskulaarsel manustamisel kujuneb kliiniline toime 8 tundi pärast manustamist. Toime kestab pikema aja jooksul, intramuskulaarse süste korral 17...28 päeva ning paikse manustamise korral 3 päeva kuni 3 nädalat. Deksametasooni bioloogiline poolväärtusaeg on 24...72 tundi. Vereplasmas ja sünoviaalvedelikus konverteerub deksametasoonfosfaat kiiresti deksametasooniks.

Vereplasmas seondub deksametasoon ligikaudu 77% ulatuses vereplasma valkudega, peamiselt albumiiniga. Ainult väga väike osa deksametasoonist seondub mittealbumiinsete proteiinidega. Deksametasoon on rasvlahustuv ning tungib seetõttu kergesti inter- ja intratsellulaarruumi. Kesknärvisüsteemis (hüpotaalamuses, hüpofüüsis) avaldab deksametasoon toimet läbi seondumise membraansete retseptoritega. Perifeersetes kudedes seondub ja toimib deksametasoon tsütoplasmaatiliste retseptorite kaudu.

Biotransformatsioon

Deksametasooni lagundamine toimub tema toimekohal, see tähendab rakus. Ennekõike metaboliseerub ta maksas. Väike osa deksametasoonist metaboliseerub neerudes ning teistes kudedes.

Eritumine

Eritumine toimub peamiselt uriiniga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudsel manustamisel on deksametasooni DL_{50} väärtus emastel hiirtel 6,5 g/kg ning rottidel üle 3 g/kg. Ühekordse 3630 mg/m² (1210 mg/kg) annuse suukaudse manustamise ning ühekordse 2382 mg/m² (794 mg/kg) annuse intravenoosse manustamise järel täheldati emaste hiirte hulgas märkimisväärset suuremust.

Sarnaselt teistele kortikosteroididele suurendab deksametasoon erinevatel loomaliikidel kaasasündinud väärendite arvu. Hiirtel kõige sagedamini esinenud väärenditeks (annuste juures, mis 4...10-kordselt ületasid maksimaalsed inimestele soovitatavad annused) olid suulaelõhed; raviannustele sarnaste annuste manustamisel on täheldatud loote kasvu pidurdumist ja immuunpuudulikkust. Suulaelõhe kujunemine võib olla seletatav ravimi pärssiva toimega prostaglandiinide sünteesile.

Loomkatsetes esines suulaelõhet rottidel, hiirtel, hamstritel, küülikutel, koertel ja primaatidel, kuid hobustel ja lammastel mitte. Mõningatel juhtudel olid need hälbed kombineeritud defektidega kesknärvisüsteemis ja südames. Primaatidel esines ka toimeid ajule. Lisaks võib pidurduda loote kasv. Kõik need toimed esinesid suurte annuste kasutamisel.

Rottidel esines (nii raviannustele sarnaste kui neid mitmekordselt ületavate annuste kasutamisel) suurema sagedusega kaasasündinud pehmesuulae anomaaliaid ning südame ja kõhuseina väärendeid, loote ning vastsündinute kasvupeetust, aga ka muutusi immunoloogilises seisundis ning loomade käitumises. Rottidel teostatud uuringutes leiti, et deksametasooni manustamisel sünnituseelsel perioodil vähenes südame löögisagedus ning nõrgenes postsünaptiline β -adrenergiline vastus. Nende leidude kliinilist tähtsust pole kindlaks tehtud.

Küülikutel täheldati raviannusele sarnases annuses deksametasooni sisaldava rasvase salvi nahale manustamisel loote kasvu pidurdumise esinemissageduse suurenemist.

Merisigadel, kellele manustati gestatsiooniperioodil deksametasooni raviannustele võrdväärsetes annustes, täheldati järglaskonnal kaasasündinud müopaatiat ning loote kasvu pidurdumist.

Reesusahvidel, kellele manustati varajasel gestatsiooniperioodil deksametasooni raviannustele võrdväärsetes või suuremates annustes, täheldati järglaskonnas skalbi aplaasiat ning ühel juhul *cranium bifidum*'i. *Cranium bifidum* ja kaasasündinud naha aplaasia kujunesid nende reesusahvide järglastel, kellele manustati deksametasooni annuses 10 mg/kg alates gestatsiooni 22. päevast kuni 50. päevani. Reesusahvidel, kellele manustati deksametasooni gestatsiooni hilises staadiumis, esines toksilisuse nähtudena koljumõõtmete vähenemist, loote väikest kehakaalu ning aju struktuurseid ja histoloogilisi muutuseid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütserool
Dinaatriumedetaat
Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat
Süstevesi.

6.2 Sobimatus

- Kloorpromasiini, difenhüdramiini, doksapraami, doksürubitsiini, daunorubitsiini, idarubitsiini, hüdroomorfooni, ondansetrooni, prokloorperasiini, galliumnitraadi ning vankomütsiiniga moodustus sade.
- 2,5 % dekstroosi ja 0,9% naatriumkloriidi lahuses lagunes amikatsiini juuresolekul deksametasoon 16% ulatuses.
- Mõningaid ravimeid, näiteks lorasepaami, tohib deksametasooniga segada ainult klaaspudelites, mitte aga plastikkottides (polüvinüülkloriidist kottides toatemperatuuril säilitamisel langeb lorasepaami kontsentratsioon 3...4 tunni jooksul alla 90%).
- Mõnedel ravimitel, näiteks metaraminoolil, esineb segus deksametasooniga nn aeglaselt kujunev sobimatus, st sobimatus kujuneb 24 tunni jooksul.
- Deksametasoon glükopürrolaadiga annab lahuse lõplikuks pH väärtuseks 6,4, mis on aga väljaspool stabiilsuspiire.

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Klaasist ampullid, karbis 25 ampulli 1 ml süstelahusega (4 mg/ml).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitsemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d.
Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

094694

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2000

Müügiloa viimase väljastamise kuupäev: 28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2020