

# 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*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

- naatrium (1 ml lahust sisaldab 0,026 mmol naatriumi)

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.

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

Intralesionaalne: armkude, lamelihhen, psoriaatilised naastud. Rõngasgranuloom. Krooniline lihtliihen (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 paikset (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.

### ***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. Sagedasema 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 tuleks 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> kehapiina kohta.

Teiste näidustuste korral on soovitatav annus 0,02...0,1 mg/kg kehakaalu kohta või 0,8...5 mg/m<sup>2</sup> 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 aine suhtes.

Ägedad viiruslikud, bakteriaalsed ja süsteemsed seeninfektsioonid (juhul kui ei ole rakendatud sobivat ravi),

Cushingi sündroom

Vaktsineerimine 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 ilmned patsientidel, keda on ravitud deksametasooniga pika aja jooksul (palavik, voolus ninast, konjunktiivipunetus, ninakinnisus, peavalu, pearinglus, unisus, ärrituvus, lihas- ja liigesvalu, oksendamine, kaalukaotus, nõrkus ning sageli ka krampid). 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 tuleks 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 kaaliumi taset vereseerumis.

Ravi ajal deksametasooniga on vastunäidustatud vaksineerimine elus viirusvaktsiinidega. 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 vaksineerimist.

Patsiendid, keda ravitakse pikaajaliselt deksametasooni suurte annustega ning kes ei ole varem leetreid põdenud, peaksid 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 vastündinud: 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.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 1 ml süstelahuse kohta, s.t. on 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 aminoglutetimiidiga väheneb deksametasooni toime; seega tuleks 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 koostoimed:* Deksametasooni ja metoklopramiidi, difenhüdramiini, prokloorperasiini või 5-HT<sub>3</sub>-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 neerupealiste 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 neerupealiste 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 käsitsemise 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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõrvaltoimete esinemissagedus sõltub annuse suuruselt 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	
Lihaskoe 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: trombembolia juhud, monotsüütide ja/või lümfotsüütide arvu langus, leukotsütoos, eosinofiilia (nagu ka teiste glükokortikosteroidide korral), ning harva trombotsütoopenia või mitte-trombotsütoopeniline purpur.

#### *Immuunsüsteemi häired*

- Harv: nahalööve, nõgestõbe, angioödem, 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: papilliödem ja intrakraniaalse rõhu tõus (*pseudotumor cerebri*) pärast ravi lõpetamist, vertiigo, peavalu.
- Väga harv: krambid.

#### *Psühhiaatrilised häired*

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

#### *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).

#### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

- Sage: lihasnõrkus, steroidmüopaatia (lihaste katabolismist tingitud lihasnõrkus).
- Väga harv: selgroolülide kompressioonfraktuurid, kõõluserebendid (osaliselt koos teatud kinolooniidega 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 teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://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 grupp: 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 energeetilist ainevahetust, glükoosi homeostaasi ning hüpotalaamilise aktiveeriva faktori ja adenohüüpofüüsi 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 kortikoidid 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 regulatoorse 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 energeetilisele metabolismile ning glükoosi homeostaasile:* Koos insuliini, glükagooni ja katehhoolamiinidega reguleerib deksametasoon energeetiliste 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 tugevnemises katehhoolamiinide toimele.

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

Suurendades katehhoolamiinide positiivset inotropset toimet vahendavate  $\beta$ -retseptorite arvu ja nende afiinsust, suurendab deksametasoon otseselt südamelihase kontraktiilsust ning perifeersete veresoonte 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 väljavoomist 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 immuunosupresseeriv 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 A<sub>2</sub> aktiivsust, vähendab arahidoonhappe vabanemist raku fosfolipiididest ning selle kaudu leukotrieenide moodustumist. Deksametasooni toime fosfolipaasile ei ole otsene, vaid tingitud lipokortiini (makrokortiini) kontsentratsiooni suurenemisest, viimane on aga fosfolipaas A<sub>2</sub> 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.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine ja jaotumine

Intravenoosel manustamisel kujuneb maksimaalne deksametasoonfosfaadi kontsentratsioon vereseerumis välja 5 minuti ning intramuskulaarsel manustamisel 1 tunni jooksul. Ravimi paikselt 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/m<sup>2</sup> (1210 mg/kg) annuse suukaudse manustamise ning ühekordse 2382 mg/m<sup>2</sup> (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  $\beta$ -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 struktureid 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 Kõlblikkusaeg**

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 2017