

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kenalog, 40 mg/ml süstesuspensioon

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstesuspensiooni (1 ampull) sisaldab 40 mg triamtsinolonatsetoniidi.

INN. *Triamcinolonum*

#### Teadaolevat toimet omavad abiained

- bensüülalkohol (9,9 mg/ml)
- naatrium (0,1307...0,1425 mmol/ml).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon.

Suspensioon on valge, praktiliselt nähtavate mehhaaniliste lisanditeta ja aglomeraatideta, kerge bensüülalkoholi lõhnaga.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Intramuskulaarne: põletikuvastast ja immuunsupresseerivat ravi vajavate haiguste (reumaatilised jt autoimmuunsete protsessidega seotud haigused, nefrootiline sündroom, äge leukeemia, allergilised reaktsioonid, sh astma) sümptomaatiline ravi.

Intra- ja periartikulaarne: reumatoidartriit, osteoartritis, 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. Areaatlopeetsia, lokaliseerunud hüpertroofilised, infiltreerunud, põletikulised kahjustused.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Annustamine on individuaalne, sõltuvalt haigusest ja patsiendi reaktsioonist. Haiguse kontrollimiseks tuleb kasutada minimaalset toimivat annust; annuste vähendamisel tuleb seda teha järk-järguliselt.

Annuste kohandamisel tuleb lähtuda liigese suurusest, haigusseisundist ja patsiendi ravivastusest. Ravitulemused ilmnevad 2...3 nädalaga. Vajalik võib olla ka 6-nädalane või isegi pikaajalisem ravi, enne kui saavutatakse lõplik paranemine.

**Kenalog'i ei tohi manustada intravenoosselt.**

##### *Intramuskulaarne manustamine*

Kenalog'i võib intramuskulaarselt manustada annustes 40...80 mg.

Soovitav algannus täiskasvanutele ja üle 12-aastastele lastele on 60 mg. Vajaduse korral võib ühekordselt manustatav annus olla ka 100...120 mg.

Sageli võib Kenalog'i intramuskulaarne manustamine asendada suukaudset algravi hormooniga.

Annus tuleb süstida sügavale tuharalihasesse.

Üldiselt võib arvata, et ühekordse parenteraalse annuse manustamine annab haigusseisundi paranemise 4...7 päevaks või kuni 3...4 nädalaks. Heinapalaviku või õietolmust tingitud astma korral võib 40...60 mg annuse ühekordne manustamine anda sümptomite remissiooni terveks hooajaks.

Selline manustamisviis võib tuua leevendust nt astma korral, kuid sellega võib seostada ka kroonilisele kortikosteroidide kasutamisele iseloomulikke palaviku-tüüpi kõrvaltoimete teket.

#### *Intraartikulaarne manustamine*

Triamtsinooloni kasutatakse tänapäeval harva reumatoidartriidi korral süsteemseks ravimiseks.

Reumatoid-, podagra-, psoriaatilise ja osteoartroosi puhuste valude ja põletiku leevendamiseks võib ravimit manustada intraartikulaarselt. Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei koormaks neid liigeseid liiast, kui saavutatakse seisundi paranemine. NB! Intraartikulaarsete süstete korduva kasutamise puhul võib tekkida raske liigeskahjustus ning luunekroos.

Tavaline triamtsinoolonatsetoniidi annus intraartikulaarseks manustamiseks on 5...10 mg väiksemate liigeste jaoks ning 20...60 mg suuremate liigeste jaoks. Väiksemate liigeste puhul on edukalt kasutatud annuseid 6...10 mg süste kohta ning suuremate liigeste puhul 40 mg süste kohta. Kui ravimit süstitakse mitmetesse liigestesse, tohib maksimaalselt manustada 80 mg triamtsinoolonatsetoniidi.

Bursiitide ja tendosünooviitide ravimiseks võib triamtsinooloni manustada paikset. Tuleb olla hoolikas, et süstimisel kõõlustuppedesse tabataks ruumi kõõlustupe ning kõõluse vahel, kuna süstimisel kõõlusesse võib tekkida selle ruptüreerumine. Preparaadi annus sõltub liigese või sünoviaalruumi suuruselt ning põletiku raskusastmest.

#### *Intralesionaalne manustamine*

Tavaliselt on intralesionaalsete süstete korral triamtsinooloni manustatud annuses 5...10 mg, mis on ühtlaselt jagatud haigusest haaratud alaga vastavuses olevateks annusteks. Üldiselt tuleb suurematesse lesioonidesse ravimit manustada mitmeteks erinevatesse kohtadesse süstitavateks annusteks jagatult. Tavaliselt piisab 2...3 süstest iga 2...3 nädala järel. Intralesionaalne manustamine on sobilik suurte lesioonide, nt psoriaasi ja areaatse alopeetsia korral.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Manustamine silmasisese süstina.

Parenteraalselt ja peroraalselt manustatavad kortikosteroidid on vastunäidustatud süsteemsete seeninfektsioonide korral. Kortikosteroidide intramuskulaarne manustamine on vastunäidustatud idiopaatilise trombotsütopeenilise purpuri korral.

#### *Müopaatia*

Kortikosteroidide kasutamisest indutseeritud proksimaalne müopaatia anamneesis on ravi vastunäidustuseks, kuna sellisel juhul on oht nimetatud kõrvaltoime tekkeks eriti kõrge (seda seostatakse iseäranis triamtsinooloni kasutamisega). Kui ravi kortikosteroididega katkestatakse, paraneb müopaatia tavaliselt mõne kuu jooksul. Kõige suurem risk nimetatud kõrvaltoime tekkeks on lastel.

#### *Vaktsineerimine*

Patsiente, kes saavad ravi kortikosteroididega, ei tohi vaktsineerida tuulerõugete vastu.

Teisi vaktsineerimisi ei tohi läbi viia patsientidel, kellele manustatakse kortikosteroidide suurtes annustes, kuna tekkida võivad neuroloogilised komplikatsioonid ning ka antikehade teke võib olla ebapiisav.

Triamtsinoolonatsetoniidi ei ole intramuskulaarse süstena soovitatav manustada alla 6-aastastele lastele.

*Paikne kortikosteroidide manustamine on vastunäidustatud:*

- impetiigo, *tinea corporis*'e ja *herpes simplex*'iga seotud lesioonide korral on paiksed kortikosteroidid ebaefektiivsed,
- vastsündinutel,
- hariliku akne (*acne vulgaris*) korral,
- roosvistrikü korral,
- varikoosse haavandi korral.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kenalog'i ei tohi manustada intravenoosselt!

Kuna glükokortikoidraviga kaasnevad komplikatsioonid sõltuvad annuse suuruselt ja ravikestusest, tuleb kasu/riski suhet igal individuaalsel juhul annuse suurus ja ravikestust arvestades eraldi hinnata, arvestades ka seda, kas rakendada igapäevast või perioodilist ravi.

Kortikosteroidravi saavad patsiendid, kes satuvad ebaharilikku stress-situatsiooni, peavad täiendavalt saama kiiretoimelisi kortikosteroidide ning ravimi annuseid tuleb enne stress-situatsiooni, selle ajal ning pärast seda suurendada.

Neerupealiste koore puudulikkus võib kesta mitu kuud pärast kortikosteroidravi lõpetamist; seetõttu võib ka pärast ravikuuri lõppu stressiperioodidel asendusravi vajalikuks osutada.

##### *Aktiivne põletik*

Kortikosteroidid võivad vähendada organismi vastust infektsioonidele ja aktiveerida või süvendada lokaalseid või süsteemseid infektsioone, süsteemseid seeninfektsioone või aktiivseid infektsioone, millele ei rakendata antimikroobset ravi ning latentset või ravitud tuberkuloosi.

Kortikosteroidravi võib suurendada tuberkuloosi tekkeohtu latentse tuberkuloosiga või positiivse PPD testiga patsientidel. Kortikosteroidide aktiivse tuberkuloosi korral ei kasutata, v.a fulminantse või dissemineerinud haiguse korral – sellisel juhul kasutatakse kortikosteroidide koos sobiva tuberkuloosivastase ravirežiimiga.

Inimestel, kes on eksponeeritud viirusinfektsioonidele (nt tuulerõuged või leetrid), võivad kortikosteroidid suurendada raskete või isegi surmaga lõppevate infektsioonide tekkeohtu.

Patsiente, kes saavad ravi kortikosteroididega, ei tohi vaksineerida.

Kortikosteroidide tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb silma *herpes simplex* infektsioon, kuna esineb oht sarvkesta perforatsiooni tekkimiseks.

Kortikosteroidid võivad põhjustada psüühikahäireid, mis ulatuvad eufooriast, unetusest, meeleolumuutustest, isiksuse häiretest ja raskest depressioonist otseste psühhootiliste ilminguteni.

Kortikosteroidid võivad raskendada ka olemasolevat emotsionaalset ebastabiilsust või kalduvust psüühhoosidele. Psüühhoosi esineb eriti patsientidel, kellel on anamneesis paranoia või depressioon.

Selle ravimi manustamine võib suurendada suitsiidiriski.

Kortikosteroidide tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esinevad mittespetsiifiline haavandiline koliit, divertikuliit, värske anastomoos, aktiivne või latentne peptiline haavand, neerupuudulikkus, hüpertensioon, osteoporoos ja *myasthenia gravis*. Peptilise haavandi teket seostatakse vähesel määral kortikosteroidide kasutamisega; esineb oht verejooksu või perforatsiooni tekkeks. Mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid kasutataval patsientidel esineb suurem risk.

Haavade paranemise aeglustumine võib oluliseks osutada hiljutiste sooleanastomoosidega patsientidel.

Patsientidel, kes pole enne tuulerõugeid põdenud ning kes saavad ravi kortikosteroididega, on suurenenud risk tuulerõugetesse nakatumiseks. Sellised patsiendid peavad vältima kontakti nakatunud isikutega. Kontakti korral on soovitatav passiivne immuniseerimine.

Pikaajalise kortikosteroidravi ajal tuleb lapse kasvu ja arengut hoolikalt jälgida.

Maksatsirroosi või hüpotüreoidismiga patsientidel võivad kortikosteroidide toimed olla tugevnenud.

Kortikosteroidide intraartikulaarne süstimine võib lisaks lokaalsetele kõrvaltoimetele põhjustada ka süsteemseid kõrvaltoimeid.

Intraartikulaarsete kortikosteroidisüstete manustamist eelnevalt põletikulistesse või ebastabiilsetesse liigestesse tuleb vältida. Enne intraartikulaarse süste manustamist tuleb liigesevedelikku septiliste protsesside välistamiseks uurida. Märkimisväärne valu tugevnemine, millega kaasneb lokaalne turse, edasine piiratus liigese liikumisvõimes ning palavik ja halb enesetunne viitavad septilisele artriidile.

Nende komplikatsioonide tekkimisel ning siis, kui sepsise olemasolu leiab kinnitust, tuleb alustada vastavat antimikroobset ravi.

Ravimist tingitud sekundaarset neerupealiste koore puudulikkust saab vähendada annuste järkjärgulise vähendamisega. Sellist tüüpi neerupealiste koore puudulikkus võib püsida veel mitmeid kuid pärast ravi lõpetamist.

#### *Osteoporoos*

Kortikosteroidide pikaajalisel kasutamisel võib osteoporoos süveneda, eriti eakatel patsientidel ning esineb oht selgroolülide murdude tekkimiseks.

Kortikosteroidravi ajal võivad suurenedä järgmiste laboratoorsete analüüside väärtused: valgete vereliblede arv (ka üle 20 000/mm<sup>3</sup>), ilma et sealjuures esineks põletikulise või kasvajalise haiguse nähte; ning vere glükoosi, kolesterooli, triglütseriidide ja LDL tasemed.

Triamtsinoloon võib suurendada glükoosi sisaldust veres; see võib viia glükosuuria või diabeedi tekkeni. Kortikosteroidravi ajal võib diabeedi kontrolli all hoidmine raskemaks osutada.

Sekundaarselt võivad triamtsinoloonravi ajal ilmneva neerupealiste funktsiooni supressiooni tagajärjel 17-ketosteroidi ja 17-hüdroksüsteroidi tasemed uriinis väheneda.

Võib esineda menstruaatsiooni ebaregulaarsust ning postmenopausis naistel on täheldatud vaginaalset veritsust. Naissoost patsientidele tuleks sellest kõrvaltoime võimalusest teada anda, kuid vajadusel tuleb siiski läbi viia ka vastavad uuringud põhjuse selgitamiseks.

#### *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 kae, glaukoom või harvikhaigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia, mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel.

#### *Teave abiainetete kohta*

**Ravim** sisaldab 9,9 mg bensüülalkoholi ühes annuses. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Bensüülalkoholi sisaldavate ravimite manustamist on seostatud vastsündinutel ja enneaegsetel väikelastel tõsise kõrvaltoime ja surmaga („õhupuudussündroom“). Väikseim bensüülalkoholi annus, mis võib põhjustada toksilisust, ei ole teada. Ei ole lubatud kasutada vastsündinutel (kuni 4 nädala vanustel).

Kumuleerumise tõttu ei tohi bensüülalkoholi sisaldavaid ravimeid kasutada väikelastel (alla 3 aasta vanustel) üle ühe nädala.

Bensüülalkoholi sisaldavaid ravimeid tuleb kasutada ettevaatusega raseduse ja imetamise ajal ning maksa- ja neerukahjustusega patsientidel. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib koguneda patsiendi organismi ja põhjustada metaboolset atsidoosi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kortikosteroidide ja mittesteroidsete põletikuvastaste preparaatide kombineerimise korral suureneb peptilise haavandi ja gastrointestinaaltrakti verejooksu tekkeoht.

Hüpotrombineemia korral tuleb ettevaatusega kasutada aspiriini ja kortikosteroidide kombinatsiooni. Kortikosteroidide, sh triamtsinolooni manustamise korral väheneb salitsülaaside plasmakontsentratsioon.

On teatatud, et kortikosteroidide samaaegsel kasutamisel neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ravimitega võib neuromuskulaarne blokaad vähenenud olla.

Kliinilised uuringud on näidanud, et kortikosteroidide samaaegsel kasutamisel peroraalsete antikoagulantidega võib viimaste toime nii tugevneda kui nõrgeneda.

On näidatud, et fenütoiin suurendab kortikosteroidide metabolismi maksas ning vähendab seega triamtsinolooni efektiivsust.

Samaaegsel gripivastasel vaktsineerimisel on esinenud vaktsiini suhtes puudulikku immuunvastust. Kortikosteroidravi ajal võib diabeetikutel vere glükoosisisaldus suurened; seetõttu võib olla vajalik insuliiniannuste suurendamine.

Fenobarbitaali ja kortikosteroidide samaaegsel kasutamisel võib väheneda viimase plasmakontsentratsioon.

Kui triamtsinooloni manustatakse samaaegselt sümpatomimeetiliste preparaatide või teofülliiniga, mis alandab kaaliumi kontsentratsiooni vereplasmas, samuti kaaliumi mittesäästvate diureetikumidega, suureneb hüpokaleemia tekkeoht. Hüpokaleemia omakorda võib tugevdada südameglükosiidide toimet.

Triamtsinooloni ja proteaasi inhibiitorite (nt ritonaviiri) samaaegsel manustamisel võib suurened triamtsinooloni süsteemne kontsentratsioon. Vajalik on ettevaatus.

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.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Kuigi teratogeenseid toimeid ei ole triamtsinoolonil täheldatud, tuleb selle kasutamist raseduse ajal vältida. Kuna inimestel ei ole kortikosteroididega adekvaatseid reproduktiivsusuuringuid läbi viidud, tohib neid ravimeid raseduse ja imetamise ajal või ka fertiilses eas naistel kasutada ainult juhtudel, kui võimalik ravist saadav kasu kaalub üles võimalikud ohud emale ja lootele. Neid imikuid, kelle ema tarvitas raseduse ajal kortikosteroidide olulistest annustest, tuleb hoolikalt jälgida võimalike neerupealiste alatalitluse tunnuste suhtes. Vastsündinutel esineb neerupealiste puudulikkust harva.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kenalog ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kortikosteroidid võivad suurendada granulotsüütide absoluutarvu ning vähendada lümfotsüütide ja monotsüütide arvu.

Kuigi patsientidel, keda on pikaajaliselt ravitud kortikosteroididega, võib esineda südamejõudluse halvenemist, on liiga vähe andmeid, et kinnitada ravimi otsest kahjulikku toimet südamelihasele. Kõik kortikosteroidid põhjustavad naatriumi (ja seega ka vedeliku) retentsiooni. Kompensatoorselt suureneb kaaliumi eritumine neerude kaudu, mille tagajärjel tekib hüpokaleemia.

Kõige sagedamini esinevateks kesknärvisüsteemi kõrvaltoimeteks on sedatsioon, depressioon ja peavalu. Kortikosteroidravi ajal on täheldatud ka unetust, isiksusehäireid, maniat, hallutsinatsioone ja psühhoosi. Sellised kõrvaltoimed tekivad enamasti ravikuuri 1. või 2. nädalal.

Aju pseudotuumori või healoomulise intrakraniaalse hüpertensiooni põhjuseks oli kortikosteroidide pikaajaline kasutamine vähem kui 2% ravimitest põhjustatud juhtudest. Kõige sagedamini on sellega olnud seotud prednisooni ja triamtsinooloni kasutamine.

Kortikosteroididest indutseeritud psühhoosiga patsientidel esinevad tihti sümptomid, mis varieeruvad mitmeti skisofreenia, mania või deliiriumi vahel. Selliste raskete kõrvaltoimete esinemissagedus on ligikaudu 5%.

Kortikosteroidide süsteemse või paikse kasutamise tulemusena võib kujuneda neerupealiste puudulikkus. Eksogeensete kortikosteroidide kasutamine füsioloogilisest suuremates annustes (nt üle 4 mg triamtsinooloni ööpäevas) põhjustab CRF-i vabanemise pärssimist, mille tagajärjel väheneb ka AKTH sekretsioon.

Triamtsinooloni kasutamise järgselt on täheldatud Cushingi sündroomi – see tekkis kortikosteroidide soovitatutest suuremate annuste pideva kasutamise tagajärjel.

Kortikosteroidide kasutamisega seoses on esinenud lastel kasvupeetust, ennekõike pikaajalise ravi korral suurte annustega.

Kortikosteroidid võivad dekompenseerida olemasolevat diabeeti ning põhjustada latentse haiguse manifesteerumist. Mittediabeetikutel võib esimese ravinädala jooksul tekkida hüpoglükeemia.

Täheldatud on kortikosteroidide toimeid vere lipiidide sisaldusele: üldkolesterooli, LDL ja triglütseriidide kontsentratsioonide tõusu.

Kortikosteroidid võivad vallandada porfüüriat.

Ravi ajal triamtsinoloniga võivad esineda menstruaaltsükli ebaregulaarsus, amenorröa, postmenopausaalne vaginaalne veritsus ja vasomotoorsed häired.

Sagedaseks kortikosteroidraviga seotud kõrvaltoimeks on orofaarünksi kandidoos.

Triamtsinoloniga on seostatud peptilise haavandi, gastrointestinaaltrakti verejooksu ja luksumise tekkimist.

Nii paikse kui ka süsteemse kortikosteroidraviga on olnud seotud kõrvaltoimed silmade poolt: tagumine subkapsulaarne katarakt, silma siserõhu suurenemine, nägemisnärvi kahjustus ja papilli turse. Katarakti esinemissagedus on vahemikus 2,5...60%.

Kortikosteroidid võivad põhjustada nägemise ähmastumist (vt ka lõik 4.4).

Glaukoomi tekkimise tõenäosus on suurem üle ühe aasta kestnud süsteemse kortikosteroidravi korral.

Kortikosteroidide manustamisel suukaudse inhalaatori kaudu on täheldatud häälekähedust, suu ja kurgu kuivust ning kurguärritust.

Triamtsinolonraviga seoses võib toimuda kopsutuberkuloosi ägenemine.

Kõik kortikosteroidid põhjustavad dermatoloogilisi kõrvaltoimeid: aknelaadseid lööbeid, hematoome, dermatiiti, ekhümoose, erüteemi näol, atroofiat, hirsutismi, haavade aeglustunud paranemist, higierituse suurenemist, striiasid, teleangiiektaase ning naha õhenemist. Kortikosteroidide dermatoloogilised kõrvaltoimed kujunevad nii süsteemse kui ka paikse manustamise korral.

Triamtsinoloonidiatsetaadi paikse süstamise järgselt on täheldatud paikseid depigmentatsioone ja nahaatroofiat.

Triamtsinolooni süstamise järgselt on esinenud nahaatroofiat. Paikne nahaatroofia tekkis intramuskulaarsete, intradermaalsete ja intralesionaalsete süstete järgselt.

Kortikosteroidide, sh triamtsinoloonatsetoniidi paikse süstamisega seoses on kirjeldatud 4 tüüpi ebaharilikke tüsistusi, sh bilateraalne sõrmede painutajakõõluste ruptuureerumine süstimisel karpaalkanalisse, kui süstamise põhjuseks oli idiopaatiline mediaannärvi kompressioonisündroom ning sõrme painutajakõõluse deformeerumine psoriaatilise kõõluspõletiku ravi järgselt.

Müopaatia võib tekkida kortikosteroidravi käigus igal ajal, ehkki selle tekkimine on tõenäolisem patsientidel, kellele manustatakse suurtes annustes suure 9-alfa-fluoro-rühmade sisaldusega preparaati, nt triamtsinolooni või nendel, kellele manustatakse kortikosteroidide suurtes annustes. Müopaatia esinemissagedus ei ole teada, kuid primaarse ajutuumoriga patsientidel läbiviidud retrospektiivses uuringus kujunes müopaatia 11% patsientidest.

Kortikosteroidravivi on seotud luu avaskulaarse nekroosi või septilise nekroosi tekkega, seda eriti erütematoosse luupuse või reumatoidartriidiga patsientidel. Nende haiguste puhul areneva osteonekroosi ja kortikosteroidide suurte algannuste kasutamise vahel on tugev korrelatsioon.

Kortikosteroidid (sh süsteemsed ja inhaleeritavad ravimvormid) on kõige sagedasemad ravimitest indutseeritud osteoporoosi tekitajad, seda isegi patsientidel, kellel puudub eelsoodumus osteoporoosi tekkeks. Luukoe vähenemine on kõige intensiivsem ravi esimese 6 kuu jooksul ning haarab peamiselt trabekulaarset luukudet. Osteoporoosi vältimiseks tuleb kasutada kortikosteroidide kõige väiksemat toimivat annust ning, kui võimalik, kasutada paikseid ja inhaleeritavaid ravimvorme (hoolimata faktist, et ka patsientidel, kes said ravi inhaleeritavate kortikosteroididega, arenes osteoporoos).

Alla 0,3% patsientidest kujunevad kortikosteroidide parenteraalse või suukaudse manustamise järgselt allergilised reaktsioonid: nahalööbed, nõgestõbi, angioödem, bronhospasm, hingamisseiskus ning anafülaksia.

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Kortikosteroidide ägedaid üleannustamisi või ägedale üleannustamisele järgnenud surmajuhtumeid on esinenud harva.

Üleannustamise korral võivad avalduda kõik ravimi kõrvaltoimed, eriti Cushingi sündroom, ent tavaliselt ei kujune need välja varem kui mitu nädalat väldanud ülemääraste annuste manustamist.

Spetsiifilist antidooti ei ole. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline. Hemodialüüs ei sobi triamtsinoolooni elimineerimiseks.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kortikosteroidid süsteemseks kasutamiseks, glükokortikosteroidid, ATC-kood: H02AB08.

#### Toimemehhanism

Triamtsinoloonatsetoniid on triamtsinoolooni derivaat, mis on ette nähtud laialdaseks paikseks kasutamiseks. Kuigi triamtsinoloon ise on põletiku loomudelitega läbiviidud uuringus ligikaudu 1...2 korda tugevam kui prednisoon, on triamtsinoloonatsetoniid prednisoonist 8 korda tugevam. Inimestel on triamtsinoolooni põhitoimed seotud tema glükokortikoidse toime ja põletikulise vastuse pärssimisega. Glükokortikoidne toime viib glükoneogeneesi suurenemisele ja glükoosi kasutamise vähenemisele kudedes. Suureneb valkude katabolism ning väheneb nende süntees toidust saadavatest proteiinidest, kuigi üldine toime lämmastikubilansile sõltub teistest faktoritest sh dieedist, annuse suuruselt ja ravikestusest. Negatiivne lämmastikubilans võib kujuneda ööpäevaste annuste 12...24 mg kasutamisel. Rasvkude metaboliseerub ning selle deponeerimine turjale, näole ja kõhule suureneb. Mineralokortikoidne toime on triamtsinooloonil peaaegu olematu. Kortikosteroidravi ajal suureneb erütrotsüütide ja neutrofiilsete leukotsüütide arv, samas väheneb eosinofiilsete ja basofiilsete leukotsüütide ning lümfotsüütide arv; samuti väheneb lümfoïdkoe mass organismis. Kortikosteroidid ennetavad või pärsivad põletiku algsete nähtude teket (sh punetust, valulikkust, lokaalset kuumust, turset) ning ka põletiku hilisemaid tagajärgi, sh fibroblastide proliferatsiooni ning kollageeni deponeerumist.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Triamtsinoloonatsetoniidi annuse 120 mg intramuskulaarse manustamise järgselt kujuneb 8...10 tunni jooksul maksimaalne plasmakontsentratsioon: 44...54 µg/100 ml, 72 tunni möödudes on väärtused langenud 8,9 µg-ni/100 ml.

3 päeva pärast triamtsinoloonatsetoniidi intraartikulaarset manustamist oli toimeainest imendunud 58...67%. Kontsentratsioonikõvera aluste pindalade (AUC) võrdlemine intraartikulaarsel ja intravenoosel manustamisel viitab sellele, et mõlema manustamisviisi korral on imendumine täielik.

#### Biotransformatsioon

Sarnaselt prednisoonile metaboliseerub triamtsinoloon peamiselt maksas. Alla 15% ravimist eritub muutumatul kujul uriiniga. Pärast perkutaanset imendumist käituvad paiksest manustatud kortikosteroidid samamoodi nagu süsteemsed kortikosteroidid, st metaboliseeruvad peamiselt maksas. Identifitseeritud on 3 triamtsinoloonatsetoniidi metaboliiti. Kõigi kolme manustamisviisi korral kulgeb metabolism sarnaselt. Triamtsinoolooni metaboliitideks on 6-beeta-hüdroksütriamtsinoloonatsetoniid, 21-karboksü-6-beeta- hüdroksütriamtsinoloonatsetoniid ja 21-karboksütriamtsinoloonatsetoniid.

#### Jaotumine

Kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes ei ole kindlaks tehtud, kas paiksed kortikosteroidid imenduvad süsteemselt sellises koguses, et anda märgatavaid kontsentratsioone rinnapiimas. Süsteemselt manustatud kortikosteroidid erituvad rinnapiima kogustes, mis imikul tõenäoliselt kõrvaltoimeid ei põhjusta.

#### Eritumine

Pärast 40 mg radioaktiivselt märgistatud triamtsinoloonatsetoniidi intramuskulaarset manustamist eritus uriiniga 12,5% radioaktiivsest annusest. 32 mg triamtsinoolooni suukaudsel manustamisel oli triamtsinoolooni eritumine uriiniga ühel patsiendil sedastatav 4 päeva ning teisel 5 päeva pärast manustamist. Ühekordse 80 mg triamtsinoloonatsetoniidi annuse intramuskulaarsel manustamisel olid

ravimi kogused kahel patsiendil uriinis määratavad veel 7 päeva pärast manustamist ning ühel patsiendil 11 päeva pärast manustamist. Paiksed kortikosteroidid ning nende inaktiivsed metaboliidid erituvad pärast süsteemset imendumist väikeses koguses ka sapiga. Peroraalselt manustatud triamtsinolooni plasma poolväärtusaeg on 2...5 tundi (või ka rohkem).

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Uuringutulemustest nähtub, et ravimi farmakokineetika on annusest sõltuv. Grupis, kus manustati ravimit annuses 5 mg/kg, oli keskmine poolväärtusaeg 85 minutit, samas kui grupis, kus manustati ravimit annuses 10 mg/kg, oli see 88 minutit. Organismi totaalne kliirens oli 5 mg/kg annuste grupis 61,6 l/h ja 10 mg/kg annuste grupis 48,2 l/h – tegemist oli statistiliselt olulise erinevusega. Triamtsinolooni ja selle fosfaatestri farmakokineetikat uuriti pärast ravimi intravenooset manustamist annustes 5 mg/kg ja 10 mg/kg. Ühele grupile manustati 80 mg triamtsinoloonatsetoniidi.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Ägeda toksilisuse uuringud katseloomadel on näidanud, et triamtsinoloon on madala toksilisusega aine. Hiirtel olid LD<sub>50</sub> väärtused 5 g/kg pärast peroraalset ja 105 mg/kg pärast intraperitoneaalset manustamist. Pärast subkutaanset manustamist olid rottidel ja hiirtel LD<sub>50</sub> väärtused vastavalt 13,1 mg/kg ja 132 mg/kg, seega on rotid selle ravimi suhtes tundlikumad kui hiired.

Kirjanduses puuduvad andmed ravimi korduva manustamise toksilisuse kohta.

Reproduktiivsusuuringud on näidanud, et triamtsinoloon on katseloomadel embrüotoksiline ja teratogeenne. Triamtsinolooni manustamine tiinetele rottidele, küülikutele ja hamstratele on olnud seotud nende järglaskonnas suulaelõhede, vesipea ning skeleti väärarendite tekkimisega. Ravim on põhjustanud ka kesknärvisüsteemi anomaaliaid, kraniofatsiaalseid väärarendeid, loote kasvu retardatsiooni ning loote või vastündinu surma kolmel erineval mitteinimahvide hulka kuuluval primaatide liigil.

Mutageensusuuringuid triamtsinolooniga ei ole läbi viidud, ent on andmeid, et preparaat pärssis hiire tümotsüütide katses DNA sünteesi.

Triamtsinolooni poolt indutseeritud kartsinogeense toime suhtes ei ole pikaajalistes hiirtel ja rottidel teostatud uuringutes viiteid esinenud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkarmelloos  
Naatriumkloriid  
Bensüülalkohol  
Polüsorbaat 80  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.  
Säilitada püstises asendis.



## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Ampull: 5 ampulli karbis, millest igaüks sisaldab 1 ml süstesuspensiooni.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Intralesionaalseks süstimiseks võib kortikosteroidide lahustada steriilses süstevees või 0,9% naatriumkloriidi süstelahuses. Kasutamata jäänud lahustatud süstesuspensioon tuleb seitsme päeva pärast ära visata.

Vahetult enne intralesionaalset manustamist võib kortikosteroidide segada lokaalanesteetikumidega. Segu tuleb sellisel juhul otsekohe ära kasutada ning kasutamata jäänud osa ära visata. Sobivateks anesteetikumideks on 1% lidokaiinvesinikkloriidi või 2% prokaiinvesinikkloriidi lahus.

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**

094794

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuni 2020