

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dexamethason Krka 20 mg tabletid

Dexamethason Krka 40 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Dexamethason Krka 20 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 20 mg deksametasooni.

Dexamethason Krka 40 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 40 mg deksametasooni.

INN. *Dexamethasonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Dexamethason Krka 20 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 389,5 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Dexamethason Krka 40 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 779 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Dexamethason Krka 20 mg tabletid

Valged kuni peaaegu valged, ümmargused kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ja märgistus "20" (paksus: 4...6 mm; läbimõõt: 10,7...11,3 mm). Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Dexamethason Krka 40 mg tabletid

Valged kuni peaaegu valged, ovaalsed tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon (paksus: 6...8 mm; pikkus: 18,7...19,3 mm). Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dermatoloogia

Pemphigus vulgaris.

Autoimmuunhäired/reumatoloogia

Müosiit.

Hematoloogiline häire

Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur täiskasvanutel.

Onkoloogia

Metastaatiline seljaaju kompressioon.

Tsütostaatikumide, emetogeense keemiaravi põhjustatud oksendamise ennetamine ja ravi antiemeetilises ravis.

Sümptomaatilise hulгимüeloomi, ägeda lümfoblastse leukeemia, Hodgkini tõve ja mitte-Hodgkini lümfoomi ravi kombinatsioonis teiste ravimitega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

**Tähelepanu: tegemist on suureannuselise ravimpreparaadiga.
Dexamethason Krka't on soovitatav kasutada kõige väiksemas efektiivses annuses.**

Deksametasooni manustatakse tavaliselt annustes 0,5 mg kuni 10 mg ööpäevas sõltuvalt ravitavast haigusest. Raskemate haigusseisundite korral võivad olla vajalikud annused üle 10 mg ööpäevas. Annused tuleb tiitrida vastavaks patsiendi individuaalsele ravivastusele ja haiguse raskusele. Kõrvaltoimete vähendamiseks tuleb kasutada kõige väiksemat võimalikku efektiivset annust.

Kui ei ole teisiti määratud, kehtivad järgmised annustamissoovitused:

Allpool mainitud annustamissoovitused on toodud ainult juhistena. Alg- ja ööpäevased annused tuleb alati määrata patsiendi individuaalse ravivastuse ja haiguse raskuse alusel.

- **Pemphigus:** algannus 300 mg kolme päeva jooksul, millele järgneb annuse vähendamine kliinilise vajaduse järgi.
- **Müosiit:** 40 mg 4 päeva jooksul tsüklikena.
- **Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur:** 40 mg 4 päeva jooksul tsüklikena.
- **Metastaatiline seljaaju kompressioon:** algannus ja ravi kestus sõltuvad põhjusest ning raskusastmest. Palliatiivseks raviks võib kasutada väga suuri annuseid – kuni 96 mg. Optimaalseks annustamiseks ja tablettide arvu vähendamiseks võib kasutada väiksema annuse tugevusega (4 mg ja 8 mg) ja suurema annuse tugevusega (20 mg ja 40 mg) tablettide kombinatsioone.
- **Tsütostaatikumide, emetogeense keemiaravi põhjustatud oksendamise ennetamine ja ravi antiemeetilises ravis:** 8...20 mg (üks 20 mg tablett või pool 40 mg tabletti) enne keemiaravi, seejärel 4...16 mg ööpäevas 2. ja 3. päeval.
- **Sümptomaatilise hulгимüeloomi, ägeda lümfoblastilise leukeemia, Hodgkini tõve ja mitte-Hodgkini lümfoomi ravi kombinatsioonis teiste ravimitega:** tavaline annus on 40 mg või 20 mg üks kord ööpäevas.

Annus ja manustamissagedus varieeruvad olenevalt raviskeemist ja kaasravimi(te)st. Deksametasooni manustamisel peab järgima juhiseid, mis on deksametasooni manustamise kohta toodud kaasravimi(te) ravimi omaduste kokkuvõt(te)tes. Vastasel korral tuleb järgida kohalikke või rahvusvahelisi raviskeeme ja juhiseid. Ravimit määravad arstid peavad hoolikalt hindama, millist deksametasooni annust kasutada, arvestades patsiendi seisundit ja haiguse staatust.

Neerukahjustus

Aktiivset hemodialüüsi saavatel patsientidel võib esineda ravimi suurenenud kliirens dialüsaadi kaudu ja seega võib patsient vajada steroidi annuse suurendamist.

Maksakahjustus

Raske maksahaigusega patsientidel võib olla vajalik annuse kohandamine. Raske maksakahjustusega patsientidel võivad deksametasooni bioloogilised toimed tugevneda selle aeglasema metabolismi (plasma pikenenud poolväärtusaeg) ja hüpoalbumineemia (vaba ravimi suurenenud sisaldus plasmas) tõttu, mis võib samuti põhjustada rohkem kõrvaltoimeid.

Eakad

Eakate patsientide ravi kavandamisel, eriti kui see on pikaajaline, tuleb arvestada kortikosteroidide tavaliste kõrvaltoimete raskemaid tagajärgi eakatel (osteoporoos, suhkurtõbi, hüpertensioon, immuunsuse nõrgenemine, psühholoogilised muutused). Sellistel patsientidel võivad deksametasooni

plasmakontsentratsioonid olla suuremad ja selle eritumine aeglasem kui noorematel patsientidel, mistõttu annust tuleb vastavalt vähendada.

Lapsed

Deksametasooni eritumine on lastel ja täiskasvanutel ligikaudu võrdne, kui annust kohandatakse keha pindala järgi. Annuse kavandamisel tuleb arvestada võimalikku mõju kasvule ja arengule ning neerupealiste pärssimise nähte.

Pikaajaline ravi

Mitme seisundi pikaajalisel glükokortikoidravil tuleb pärast algset ravi minna deksametasoonilt üle prednisoonile/prednisoloonile, et vähendada neerupealiste koore talitluse pärssimist.

Ravi lõpetamine

Pikaajalise glükokortikoidide suurte annustega ravi äkilisel katkestamisel võib tekkida neerupealiste koore äge puudulikkus. Seetõttu tuleb sellistel juhtudel glükokortikoidide annuseid järk-järgult vähendada ja ravi järk-järgult katkestada (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Seedetrakti ärrituse vähendamiseks tuleb deksametasooni võtta söögi ajal või pärast sööki. Tuleb vältida alkoholi või kofeiini sisaldavaid jooke.

Dexamethason Krka on saadaval 4 mg, 8 mg, 20 mg ja 40 mg tablettidena. Tablette saab jagada võrdseteks annusteks ja see võimaldab anda lisatugevusi 2 mg ja 10 mg ning muuta patsiendile tableti allaneelamise kergemaks.

Kui ravi ülepäeviti ei ole võimalik, võib tavaliselt kogu ööpäevase glükokortikoidi annuse manustada ühe hommikuse annusena; mõned patsiendid vajavad siiski glükokortikoidi ööpäevase annuse jagamist mitmeks üksikannuseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Süsteemne infektsioon, välja arvatud juhul, kui rakendatakse spetsiifilist infektsioonivastast ravi.

Maohaavand või kaksteistsõrmiksoole haavand.

Elusvaktiinidega vaksineerimine ravi ajal deksametasooni (ja teiste kortikosteroidide) suurte terapeutiliste annustega on vastunäidustatud viirusinfektsiooni võimaluse tõttu (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerupealiste koore puudulikkus

Glükokortikoidravi põhjustatud neerupealiste koore puudulikkus võib sõltuvalt annusest ja ravi kestusest püsida mitu kuud ning mõnel juhul üle aasta pärast ravi lõpetamist. Deksametasooni annuse ajutine suurendamine spetsiifilise füüsilise stressi tingimustes (trauma, operatsioon, sünnitus jne) võib olla vajalik. Võimaliku riski tõttu stressiseisundite korral tuleb pikaajalist ravi saavatele patsientidele teha kortikosteroidi ID. Isegi pikaajalise neerupealiste koore puudulikkuse juhtudel pärast ravi katkestamist võib füüsilise stressi olukordades olla vajalik glükokortikoidide manustamine. Ravi tõttu tekkinud ägedat neerupealiste koore puudulikkust saab leevendada annuse aeglase vähendamisega kuni ravi kavandatud katkestamiseni.

Deksametasoonravi tuleb kasutada ainult ülimal näidustusel ja vajadusel koos täiendava suunatud infektsioonivastase raviga järgmiste haiguste korral:

- ägedad viirusinfektsioonid (*Herpes zoster*, *Herpes simplex*, *Varicella*, herpeetiline keratiit);
- HBsAG-positiivne krooniline aktiivne hepatiit;
- ligikaudu 8 nädalat enne ja kuni 2 nädalat pärast elusvaktiinidega vaksineerimist (vt lõigud 4.3 ja 4.5);
- süsteemsed mükoosid ja parasitoosid (nt nematoodid);
- poliümüeliit;
- lümfadeniit pärast BCG-ga vaksineerimist;
- ägedad ja kroonilised bakteriaalsed infektsioonid;

- tuberkuloosi anamneesi korral (reaktiivsiooni risk) kasutage ainult tuberkuloositaatilise kaitse all;
- teadaolev või kahtlustatav strongüloidiaas (ümarussi infestatsioon). Ravi glükokortikoididega võib põhjustada strongüloidide hüperinfektsiooni ja levikut koos ulatusliku larvide migreerumisega.

Lisaks tohib deksametasoonravi kasutada ainult kindla näidustuse korral ja vajadusel koos täiendava spetsiifilise raviga järgmiste seisundite puhul:

- seedetrakti haavandid;
- raske osteoporoos (sest kortikosteroididel on negatiivne mõju kaltsiumi tasakaalule);
- halvasti ravile alluv kõrge vererõhk;
- halvasti ravile alluv suhkurtõbi;
- psühhiaatrilised häired (sealhulgas anamneesis);
- kinnise nurga glaukoom ja avatud nurga glaukoom;
- sarvkesta haavandid ja sarvkesta vigastused;
- raske südamepuudulikkus.

Anafülaktiline reaktsioon

Esineda võivad rasked anafülaktilised reaktsioonid.

Tendiniit

Tendiniidi ja kõõluserebendi risk on suurenenud patsientidel, keda ravitakse samal ajal glükokortikoidide ja fluorokinoloonidega.

Myasthenia gravis

Varem olemasolev *myasthenia gravis* võib deksametasoonravi alguses süveneda.

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 (*central serous chorioretinopathy*, CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel.

Pikaajaline kortikosteroidide kasutamine võib põhjustada tagumisi subkapsulaarseid katarakte, glaukoomi koos nägemisnärvi võimaliku kahjustusega ja suurendada seente või viiruste põhjustatud sekundaarsete silmainfektsioonide riski.

Kortikosteroidide tuleb kasutada ettevaatlikult okulaarse *Herpes simplex*'iga patsientidel võimaliku sarvkesta perforatsiooni tõttu.

Soole perforatsioon

Soole perforatsiooni riski tõttu tohib deksametasooni kasutada ainult tungival näidustusel ja sobiva jälgimise all järgmiste seisundite korral:

- raske haavandiline koliit ähvardava perforatsiooniga;
- divertikuliit;
- enteroanastomoos (kohe pärast operatsiooni).

Peritoneaalärritusnähud pärast seedetrakti perforatsiooni võivad puududa neil patsientidel, kes saavad suuri glükokortikoidide annuseid.

Suhkurtõbi

Insuliini või suukaudsete diabeediravimite suuremat vajadust tuleb arvestada deksametasooni manustamisel diabeetikutele.

Kardiovaskulaarsed häired

Ravi ajal deksametasooniga on vajalik regulaarne vererõhu jälgimine, eriti suurte annuste manustamisel ja patsientidel, kelle kõrge vererõhk allub ravile halvasti. Seisundi süvenemise riski tõttu tuleb raske südamepuudulikkusega patsiente hoolikalt jälgida.

Deksametasooni suurte annustega ravitud patsientidel võib esineda bradükardia. Ettevaatus on vajalik kortikosteroidide kasutamisel patsientidel, kellel on hiljuti olnud müokardiinfarkt, sest on teatatud müokardi rebendist.

Infektsioonid

Deksametasoonravi võib varjata olemasoleva või tekkiva infektsiooni sümptomeid, raskendades sellega diagnoosimist. Ka deksametasooni väikeste koguste pikaajaline kasutamine põhjustab infektsiooniriski suurenemist isegi muidu mittepatogeensete mikroorganismide tõttu (niinimetatud oportunistlik infektsioon).

Vaktsineerimine

Vaktsineerimine inaktiveeritud vaktsiiniga on alati võimalik. Siiski tuleb märkida, et suuremad kortikoidide annused võivad mõjutada immuunreaktsiooni ja sellega inokulatsiooni edukust.

Pikaajalise deksametasoonravi korral soovitatakse regulaarset kontrolli arsti juures (sealhulgas nägemise kontrolli kolmekuuliste intervallidega).

Metaboolsed häired

Suurte annuste korral tuleb jälgida piisavat kaltsiumi tarbimist ja naatriumi piiramist ning seerumi kaaliumisisaldust. Sõltuvalt ravi kestusest ja annustest võib oodata negatiivset mõju kaltsiumi ainevahetusele, mistõttu on soovitatav osteoporoosi profülaktika. See kehtib eriti kaasnevate riskitegurite korral, nagu perekondlik soodumus, kõrgem vanus, menopausijärgne iga, ebapiisav valgu ja kaltsiumi tarbimine, tugev suitsetamine, ülemäärane alkoholi tarbimine ning ebapiisav füüsiline koormus. Ennetamine sisaldab piisavat kaltsiumi ja D-vitamiini tarvitamist ning füüsilist aktiivsust. Olemasoleva osteoporoosi korral tuleb kaaluda täiendavat meditsiinilist ravi. Kortikosteroidide tuleb kasutada ettevaatlikult migreeniga patsientidel, sest kortikosteroidid võivad põhjustada vedelikupeetust.

Psühholoogilised muutused

Psühholoogilised muutused manifesteeruvad erinevate vormidena, millest kõige tavalisem on eufooria. Samuti võivad tekkida depressioon, psühhootilised reaktsioonid ja enesetapukalduvused. Need haigused võivad olla rasked. Tavaliselt need algavad paari päeva või nädala jooksul pärast ravi algust. Need esinevad tõenäolisemalt suurte annuste korral. Annuse vähendamisel või ravi lõpetamisel enamik neist probleemidest kaob. Siiski võivad need probleemide esinemisel ravi nõuda. Vähestel juhtudel on vaimse tervise probleemid tekkinud annuste vähendamisel või ravi lõpetamisel.

Ajuturse või suurenenud koljusisene rõhk

Kortikosteroidide ei tohi kasutada peavigastuse korral, sest tõenäoliselt ei ole neist kasu või võivad nad olla kahjulikud.

Tuumori lüüsi sündroom

Turuletulekujärgselt on vereloome kasvajatega patsientidel pärast deksametasooni kasutamist ükski 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.

Ravi lõpetamine

Glükokortikoidi annuseid tuleb vähendada järk-järgult.

Pikaajalise glükokortikoidide manustamise katkestamisel või lõpetamisel tuleb arvestada järgmisi riske:

- foonhaiguse ägenemine või retsidiiv, äge neerupealiste puudulikkus, kortikosteroidide ärajätusündroom (ärajätusündroom võib hõlmata palavikku, lihas- ja liigesevalu, nina limaskesta põletikku (riniit), kaalukaotust, nahasügelust ja silmapõletikku (konjunktiviit));
- teatud viirushaigused (tuulerõuged, leetrid) võivad glükokortikoididega ravitud patsientidel olla väga rasked;
- eriti suur risk esineb lastel ja immuunkomprtimeeritud inimestel, kes ei ole varem tuulerõugeid või leetrid põdenud. Kui need inimesed puutuvad ravi ajal deksametasooniga kokku

inimestega, kellel on leetrid või tuulerõuged, tuleb vajadusel kasutada ennetavaid meetmeid.

Muu

Pärast süsteemsete kortikosteroidide manustamist on teatatud feokromotsütoomist põhjustatud kriisist, mis võib olla fataalne. Kortikosteroidide tohib manustada kahtlustatava või teadaoleva feokromotsütoomiga patsientidele ainult pärast asjakohast riski/kasu hindamist.

Lapsed

Kortikosteroidid põhjustavad annusest sõltuvat kasvupeetust imiku-, lapse- ja noorukieas, sest kortikosteroidid võivad põhjustada varast epifüüside sulgumist, mis võib olla pöördumatu. Seetõttu peab lastel pikaajalise deksametasoonravi korral olema kindel näidustus ja nende kasvukiirust tuleb regulaarselt kontrollida.

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.

Eakad

Süsteemsete kortikosteroidide kõrvaltoimetel võivad olla rasked tagajärjed, eriti vanemas eas, peamiselt osteoporoos, hüpertensioon, hüpokaleemia, suhkurtõbi, tundlikkus infektsioonide suhtes ja naha atroofia. Eluohtlike reaktsioonide vältimiseks on vajalik tähelepanelik kliiniline jälgimine.

Mõju diagnostilistele testidele

Glükokortikoidid võivad alla suruda nahareaktsiooni allergiatestidele. Samuti võivad need mõjutada bakteriaalsete infektsioonide nitrosinise tetrasooli testi ja põhjustada valenegatiivseid tulemusi.

Märkus dopingukohta

Dopingutestide tegemine deksametasooni võtmise ajal võib anda positiivseid tulemusi.

Dexamethason Krka sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Enne Dexamethason Krka kasutamist kombinatsioonis mis tahes muu ravimiga tuleb tutvuda selle ravimi omaduste kokkuvõttega.

Farmakodünaamilised koostoimed

MSPVA-sid võtvaid patsiente tuleb jälgida, sest MSPVA-d võivad suurendada maohaavandite esinemissagedust ja/või raskust. Atsetüülsalitsüülhapet tuleb koos kortikosteroididega kasutada ettevaatlikult hüpoprotrombineemia korral.

Kortikosteroidid suurendavad salitsülaatide renaalset kliirensit. Seetõttu tuleb pärast ravi lõpetamist steroididega salitsülaatide annuseid vähendada. Steroidide ärajätmine võib põhjustada salitsülaatide intoksikatsiooni salitsülaatide kontsentratsiooni suurenemise tõttu seerumis.

Kortikosteroidid nõrgendavad diabeediravimite, nagu insuliini, sulfonüüluurea ja metformiini toimet. Mõnikord võivad tekkida hüperglükeemia ja diabeetiline ketoatsidoos.

Seetõttu tuleb ravi alguses teha diabeetikutele sagedamini vere- ja uriinianalüüse.

Atsetasoolamiidi, lingudiureetikumide, tiasiiddiureetikumide, kaliureetikumide, amfoteritsiin B süstide, (glükomineralo)-kortikosteroidide, tetrakosaktiidi ja lahtistite hüpokaleemiline toime tugevneb. Hüpokaleemia soodustab südamearütmiate, eriti *torsade de pointes*'i tekkimist, ja suurendab südameglükosiidide toksilisust. Enne kortikosteroidravi alustamist tuleb hüpokaleemia korrigeerida ja patsiente elektrolüütide osas ja elektrokardiograafiliselt kliiniliselt jälgida. Lisaks on teateid haigusjuhtudest, mille korral amfoteritsiin B ja hüdrokortisooni samaaegne kasutamine põhjustas südame laienemist ning südamepuudulikkust.

Haavandiravimid: karbenoksoloon suurendab hüpokaleemia riski.
Klorokiin, hüdroksüklorokiin ja meflokiin: müopaatiate ja kardiomüopaatiate suurenenud risk.

Samaaegne AKE inhibiitorite manustamine suurendab verehäirete riski.
Kortikosteroidid võivad mõjutada hüpertensiooniravimite vererõhku alandavat toimet. Ravi ajal deksametasooniga võib olla vajalik hüpertensiooniravi annuse kohandamine.

Talidomiid: talidomiidi samaaegsel manustamisel tuleb olla väga ettevaatlik, sest on teatatud epidermise toksilise nekrolüüsi juhtudest.

Ravi ajal deksametasooniga võib vaksineerimiste mõju olla nõrgem.
Elusvaktsiinidega vaksineerimine ravi ajal deksametasooni (ja teiste kortikosteroidide) suurte terapeutiliste annustega on vastunäidustatud viirusinfektsiooni võimaluse tõttu. Sel juhul tuleb vaksineerimine edasi lükata kuni on möödunud vähemalt 3 kuud ravi lõpetamisest kortikosteroididega. Suurte terapeutiliste annustega kortikosteroidravi ajal on teised immuniseerimise tüübid neuroloogiliste tüsistuste riski ja ka seepärast vähenenud või puuduva antikehade tiitri tõusu (võrreldes oodatavate väärtustega) tõttu ohtlikud. Seetõttu võib kaitsev toime olla nõrgem. Siiski võib immuniseerida patsiente, kes on saanud lokaalselt (parenteraalselt) lühikese aja jooksul (alla 2 nädala) kortikosteroidide väiksemates annustes.

Koliinesteraasi inhibiitorid: koliinesteraasi inhibiitorite ja kortikosteroidide samaaegne kasutamine võib põhjustada *myasthenia gravis*' ega patsientidel tõsist lihasnõrkust. Võimaluse korral tuleb ravi koliinesteraasi inhibiitoritega katkestada vähemalt 24 tundi enne kortikosteroidravi algust.

Tendiniidi ja kõõluserebendi risk on suurenenud patsientidel, keda ravitakse samal ajal glükokortikoidide ja fluorokinoloonidega.

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

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite mõju deksametasoonile

Deksametasoon metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) poolt.

Deksametasooni manustamine koos CYP3A4 indutseerijatega, nagu efedriin, barbituraadid, rifabutiin, rifampitsiin, fenütoiin ja karbamasepiin, võib põhjustada deksametasooni plasmakontsentratsiooni vähenemist, mistõttu annust tuleb suurendada.

Aminoglütetimiid võib kiirendada deksametasooni vähenemist ja vähendada selle efektiivsust.

Vajaduse korral tuleb deksametasooni annust kohandada.

Sapphapete vaigud, nagu kolestüramiin, võivad vähendada deksametasooni imendumist.

Toopiliselt manustatud seedetraktiravimid, antatsiidid, aktiivsüsi: glükokortikoidide imendumise vähenemist on kirjeldatud manustamisel koos prednisolooni ja deksametasooniga. Seetõttu tuleb glükokortikoidide manustamisel toopiliselt manustatavate seedetrakti ravimite, antatsiidide, aktiivsöe kasutamine edasi lükata (intervalliga vähemalt kaks tundi).

Deksametasooni koosmanustamine CYP3A4 inhibiitoritega, nagu asoolded seenevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool), HIV-i proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir) ja makroliidsed antibiootikumid (nt erütromütsiin), võib põhjustada deksametasooni suurenenud plasmakontsentratsiooni ja vähenenud kliirensit. Vajaduse korral tuleb deksametasooni annust vähendada.

Ketokonasool võib mitte ainult suurendada deksametasooni plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibiitorites, vaid pärssida ka neerupeatiliste poolt kortikosteroidide sünteesimist ja põhjustada kortikosteroidravi lõpetamisel neerupeatiliste puudulikkust.

Östrogeenid, sealhulgas suukaudsed kontratseptiivid, võivad inhibeerida teatud kortikosteroidide ainevahetust ja sellega nende toimet tugevdada.

Deksametasooni mõju teistele ravimitele

Deksametasoon on mõõdukas CYP3A4 indutseerija. Deksametasooni manustamine koos CYP3A4 poolt metaboliseeritavate ainetega võib viia nende ainete suurenenud kliirensi ja vähenenud plasmakontsentratsioonideni.

Tuberkuloostaatikumid: samaaegsel kasutamisel prednisolooniga täheldati isoniasiidi plasmakontsentratsiooni vähenemist. Isoniasiidi võtvaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

Tsüklosporiin: tsüklosporiini ja kortikosteroidide samaaegne manustamine võib viia mõlema ravimi toime tugevnemisele. Esineb tserebraalsete krampihooegade suurenenud risk.

Prasikvanteel: prasikvanteeli vähenenud plasmakontsentratsioon põhjustab ravi ebaõnnestumise riski deksametasooni suurenenud hepaatilise metabolismi tõttu.

Suukaudsed antikoagulandid (kumariin): samaaegne kortikosteroidravi võib kas tugevdada või nõrgendada suukaudsete antikoagulantide toimet. Suurte annuste või üle 10 päeva kestva ravi korral esineb kortikosteroidravile omane verejooksurisk (seedetrakti limaskest, veresoonte haprus). Patsiente, kes kasutavad kortikosteroidide kombinatsioonis suukaudsete antikoagulantidega, tuleb tähelepanelikult jälgida (kontroll 8. päeval, seejärel iga 2 nädala järel ravi ajal ja pärast ravi).

Atropiin ja teised antikolinergilised ained: manustamisel koos deksametasooniga võib täheldada silmasisese rõhu tõusu.

Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid: lihaseid lõõgastav toime võib kesta kauem.

Somatotropiin: kasvuhormooni toime võib nõrgeneda.

Protireliin: protireliini manustamisel võib täheldada TSH väiksemat tõusu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Deksametasoon läbib platsentat. Kortikosteroidide manustamine tiinetele loomadele võib põhjustada loote arenguhäireid, sealhulgas suulaelõhet, emakasisest kasvupeetust ja mõju aju kasvule ning arengule. Puuduvad tõendid, et kortikosteroidid põhjustaksid inimesel selliste kaasasündinud kõrvalekallete nagu suulae-/huulelõhe sageduse suurenemist (vt lõik 5.3). Pikaajaline või korduv kortikosteroidravi raseduse ajal suurendab üsasisese kasvupeetuse riski. Vastsündinutel, kes on prenataalses perioodis kokku puutunud kortikosteroididega, esineb neerupealiste puudulikkuse suurenenud risk, mis normaalsetes tingimustes väheneb pärast sündi iseenesest ja on harva kliiniliselt oluline. Deksametasooni võib raseduse ajal ja eriti esimesel trimestril kasutada ainult siis, kui selle kasu ületab võimalikke riske emale ja lapsele.

Imetamine

Glükokortikoidid erituvad rinnapiima. Andmed deksametasooni eritumisest rinnapiima on puudulikud. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Imikutel, kelle emad võtavad suuri süsteemseid kortikosteroidide annuseid pikemate perioodide jooksul, võib esineda neerupealiste teatud puudulikkus.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine deksametasooniga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja deksametasoonravi kasu naisele.

Fertiilsus

Deksametasoon vähendab testosterooni biosünteesi ja endogeense AKTH sekretsiooni, millel on mõju spermatogeneesile ja munasarjatsüklile.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toime kohta autojuhtimisele ja masinate kasutamise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Deksametasoon võib põhjustada segasusseisundit, hallutsinatsioone, pearinglust, uimasust, kurnatust, süngoopi ja nägemise hägustumist (vt lõik 4.8). Sellisel juhul tuleb patsientidele öelda, et nad ravi ajal deksametasooniga ei juhiks autot, kasutaks masinaid ega sooritaks ohtlikke tegevusi.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Oodatavate kõrvaltoimete esinemissagedus korreleerub ravimi suhtelise tugevuse, annuse, manustamise aja ja ravi kestusega. Annustamissoovituste järgimisel ja patsientide tähelepanelikul jälgimisel on kõrvaltoimete risk lühiajalise ravi korral väike.

Lühiajalise deksametasoonravi (päevad/nädalad) tavapäraste kõrvaltoimete hulka kuuluvad kehakaalu tõus, psühholoogilised häired, glükoositalumatus ja mööduv neerupealiste koore puudulikkus. Pikaajaline deksametasoonravi (kuud/aastad) põhjustab tavaliselt tsentraalset rasvumust, naha haprust, lihastroofiat, osteoporoosi, kasvupeetust ja pikaajalist neerupealiste puudulikkust. (vt ka lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Suurenenud tundlikkus (latentsete) infektsioonide* suhtes või nende ägenemine (sealhulgas septitseemia, tuberkuloos, silmainfektsioonid, tuulerõuged, leetrid, seen- ja viirusinfektsioonid) koos kliiniliste sümptomite maskeerumisega, oportunistlikud infektsioonid
Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukotsütoos, lümfopeenia, eosinopeenia, polütsüteemia, koagulatsioonihäired
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia, immunosupressioon (vt ka „Infektsioonid ja parasitaarsed haigused“)
Endokriinsüsteemi häired	Hüpotalamuse-hüpofüüsi-neerupealiste telje supressioon ja Cushingi sündroomi indutseerimine (tüüpilised sümptomid: täiskuunägu, pletoora, kehatüve rasvumine), sekundaarne neerupealiste ja hüpofüüsi puudulikkus* (eriti stressi korral, nagu trauma või operatsioon), kasvu pidurdumine imiku-, lapse- ja noorukieas, ebaregulaarne menstruatsioon ja amenorröa, hirsutism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu tõus, negatiivne valgu ja kaltsiumi tasakaal*, suurenenud söögiisu, naatriumi- ja veepeetus*, kaaliumikaotus* (ettevaatust: rütmihäired), hüpokaleemiline alkaloos, latentse suhkurtõve manifesteerumine, süsivesikute taluvuse häire koos vajadusega diabeedivastase ravi suuremate annuste järele*, hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia
Psühhiaatrilised häired*	Psühholoogiline sõltuvus, depressioon, unetus, skisofreenia süvenemine, vaimuhaigus eufooriast kuni väljendunud psühhoosini
Närvisüsteemi häired	Suurenenud koljusisene rõhk koos papilli ödeemiga lastel (<i>pseudotumor cerebri</i>), mis tavaliselt järgneb ravi lõpetamisele; latentse epilepsia manifesteerumine, sagenenud krambihood väljendunud epilepsia korral, vertiigo, peavalu
Silma kahjustused	Suurenenud silmasisene rõhk, glaukoom*, papilli ödeem, katarakt*, peamiselt koos tagumise subkapsulaarse läbipaistmatusega, sarvkesta ja kõvakesta atroofia, sagenenud silmade viirus-, seen- ja bakteriaalsed infektsioonid, sarvkesta haavanditega seotud sümptomite süvenemine*, korioretinopaatia, nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4)
Südame häired	Südamelihase rebend pärast äsjast müokardiinfarkti, südame paispuudulikkus eelsoodumusega patsientidel, südame dekompensatsioon*
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon, vaskuliit, sagenenud ateroskleroos ja tromboosi/trombemboolia risk (vere hüübivuse suurenemine võib viia trombembooliliste tüsistuste tekkimisele)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Luksumine

Seedetrakti häired	Düspepsia, kõhu paisumine*, maohaavandid perforatsiooni ja verejooksuga, äge pankreatiit, haavandiline ösofagiit, söögitoru kandidiaas, kõhupuhitus, iiveldus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Hüpertrihoos, naha atroofia, teleangiiektaasiad, striiad, erüteem, steroidakne, petehhiad, ekhümoos, allergiline dermatiit, urtikaaria, angioneurootiline turse, juuste hõrenemine, pigmentatsioonihäired, kapillaaride suurenenud haprus, perioraalne dermatiit, hüperhidroos, soodumus verevalumite tekkeks
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Enneaegne epifüüsi sulgumine, osteoporoos, lülisamba ja pikkade toruluude murrud, reie- ja õlavarreluu aseptiline nekroos, kõõluserebendid*, proksimaalne müopaatia, lihasnõrkus, lihasmassi kaotus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Vähenenud vastus vaktsineerimisele ja nahatestidele. Aeglane haavade paranemine, ebamugavustunne, halb enesetunne, steroidide ärajätusündroom – liiga kiire kortikosteroidide annuse vähendamine pärast pikaajalist ravi võib viia ägeda neerupealiste puudulikkuse, hüpotensiooni ja surmani. Võib esineda ärajätusündroom palaviku, müalgia, artralgia, riniidi, konjunktiviidi, valulike sügelevate nahasõlmede ja kehakaalu langusega

* vt ka lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neerupealiste koore puudulikkus

Glükokortikoidravi põhjustatud neerupealiste koore puudulikkus võib sõltuvalt annusest ja ravi kestusest püsida mitu kuud ning mõnel juhul üle aasta pärast ravi lõpetamist. (vt lõik 4.4).

Psühholoogilised muutused

Psühholoogilised muutused manifesteeruvad erinevate vormidena, millest kõige tavalisem on eufooria. Samuti võivad tekkida depressioon, psühhootilised reaktsioonid ja enesetapukalduvused. Need haigused võivad olla rasked. Tavaliselt need algavad paari päeva või nädala jooksul pärast ravi algust. Need esinevad tõenäolisemalt suurte annuste korral. Enamik neist probleemidest kaovad annuse vähendamisel või ravi lõpetamisel. (vt lõik 4.4).

Infektsioonid

Deksametasoonravi võib varjata olemasoleva või tekkiva infektsiooni sümptomeid, raskendades sellega diagnoosimist, mis võib viia infektsiooniriski suurenemisele. (vt lõik 4.4).

Soole perforatsioon

Kortikosteroidide võib seostada käärsoole perforatsiooni suurenenud riskiga perforatsiooniohuga raske haavandilise koliidi, divertikuliidi ja enteroanastomoosi korral (kohe pärast operatsiooni). Peritoneaalärritusnähud pärast seedetrakti perforatsiooni võivad puududa patsientidel, kes saavad suuri glükokortikoidide annuseid (vt lõik 4.4).

Kardiovaskulaarsed häired

Võivad esineda bradükardia, südamepuudulikkuse süvenemine ja ravile halvasti alluv kõrge vererõhk. Ettevaatus on vajalik kortikosteroidide kasutamisel patsientidel, kellel on hiljuti olnud müokardiinfarkt, sest on teatatud müokardi rebendist (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kortikosteroidid põhjustavad annusest sõltuvat kasvupeetust imiku-, lapse- ja noorukieas, sest kortikosteroidid võivad põhjustada varast epifüüside sulgumist, mis võib olla pöördumatu (vt lõik 4.4).

Eakad

Süsteemsete kortikosteroidide kõrvaltoimetel võivad olla rasked tagajärjed, eriti vanemas eas, peamiselt osteoporoos, hüpertensioon, hüpokaleemia, suhkurtõbi, tundlikkus infektsioonide suhtes ja naha atroofia (vt lõik 4.4).

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Pärast glükokortikoidide üleannustamist on ägedast toksilisusest ja/või surmajuhtudest teatatud harva. Üleannustamine või pikaajaline kasutamine võivad süvendada glükokortikoidide kõrvaltoimeid.

Ravi

Antidoot puudub. Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav ning deksametasooni annust tuleb vähendada või võimaluse korral ravi aeglaselt lõpetada. Ravi ei ole tõenäoliselt näidustatud kroonilise mürgistuse tõttu tekkinud reaktsioonide puhul, välja arvatud juhul, kui patsiendil on seisund, mis muudab ta eriti vastuvõtlikuks kortikosteroidide ebasoodsatele toimetele. Sellisel juhul tuleb magu tühendada ja alustada vajaduse järgi sümptomaatilist ravi. Anafülaktilisi ja ülitundlikkusreaktsioone võib ravida adrenaliini, positiivse rõhuga kunstliku hingamise ning aminofülliiniga. Patsienti tuleb hoida soojas ja rahus. Deksametasooni bioloogiline poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 190 minutit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kortikosteroidid süsteemseks kasutamiseks, glükokortikoidid, ATC-kood: H02AB02.

Toimemehhanism

Deksametasoon on väga tugev ja pika toimeajaga glükokortikoid, millel on ebaoluline naatriumi peetust põhjustav toime ning mis seetõttu sobib eriti kasutamiseks südamepuudulikkuse ja hüpertensiooniga patsientidel.

Selle põletikuvastane toime on seitse korda tugevam kui prednisoloonil. Nagu teistel kortikosteroididel, on ka deksametasoonil antiallergilised, antipüreetilised ja immunosupressiivsed omadused.

Deksametasooni bioloogiline poolväärtusaeg on 36...54 tundi ja seetõttu sobib see kasutamiseks olukordades, kus on vajalik pidev glükokortikoidi toime.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Suu kaudu manustamisel imendub deksametasoon hästi; maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1...2 tunni jooksul pärast manustamist ja see erineb inimeste vahel suurel määral. Keskmine plasma poolväärtusaeg on $3,6 \pm 0,9$ tundi. Deksametasoon seondub (kuni ligikaudu 77%) plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Erinevalt kortisoolist jääb deksametasooni plasmavalkudega seondumise protsent steroidi kontsentratsiooni suurenemisel praktiliselt muutumatuks. Kortikosteroidid jaotuvad kiiresti kõikidesse organismi kudedesse. Need läbivad platsentat ja võivad väikeses koguses erituda rinnapiima.

Biotransformatsioon

Deksametasoon metaboliseeritakse peamiselt maksas, kuid ka neerudes.

Eritumine

Deksametasoon ja selle metaboliidid eritatakse uriiniga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsed on näidanud, et glükokortikoidid suurendavad suulaelõhe, spontaansete abortide ja üsasise kasvupeetuse esinemissagedust. Mõnel juhul olid need kõrvalekalded kombineeritud kesknärvisüsteemi ja südame defektidega. Primaatidel täheldati väiksemaid koljuluude kõrvalekaldeid. Neid toimeid täheldati pärast deksametasooni suurte annuste kasutamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat (E470b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 20, 30, 50, 60, 100, 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 ja 100 x 1 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

20 mg: 915116
40 mg: 915216

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2019