

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dexamethason Krka, 0,5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 0,5 mg deksametasooni.

INN. *Dexamethasonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 42,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged kuni peaaegu valged, ümmargused kaldservadega tabletid (läbimõõt: 4,8...5,2 mm, paksus: 1,4...2,2 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Asendusravi neerupealise koore puudulikkuse korral. Põletikuvastast ja immuunsupresseerivat ravi vajavate haiguste (reumaatilised jt autoimmuunsete protsessidega seotud haigused, nefrootiline sündroom, äge leukeemia, ajuturse, allergilised reaktsioonid, sh astma) sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

Suukaudne manustamine

Tavaline soovitatav algannus täiskasvanutele on 0,5...9 mg ööpäevas, 2...4 võrdseks annuseks jagatuna. Tavaline säilitusannus on 0,5...3 mg ööpäevas.

Deksametasooni algannust kasutatakse kuni kliinilise toime saavutamiseni, seejärel tuleb annust järkjärgult vähendada madalaima kliiniliselt toimiva annuseni. Kui suure annusega suukaudne ravi kestab kauem kui paar päeva, tuleb annust vähendada paari järjestikuse päeva või pikema perioodi jooksul.

Kui deksametasooni manustatakse suukaudselt suurtes annustes pika aja vältel, tuleks seda võtta koos toiduga ning toidukordade vaheajadel manustada täiendavalt antatsiide.

Lapsed

Asendusravi korral on soovitatav suukaudne annus 0,02 mg/kg kehakaalu kohta või 0,67 mg/m² kehapiina kohta, 3 annuseks jagatuna. Kõigi muude näidustuste korral on soovitatav annus 0,08...0,3 mg/kg kehakaalu kohta või 2,5...10 mg/m² kehapiina kohta, jagatuna 3...4 annuseks.

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

Manustamisviis

Tabletid tuleb alla neelata tervelt mõningase koguse veega, söögi ajal või peale sööki.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus deksametasooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Deksametasoon on vastunäidustatud ägedate viiruslike, bakteriaalsete ja süsteemsete seeninfektsioonide korral (juhul kui ei ole rakendatud sobivat ravi), Cushingi sündroomi korral, vaksineerimisel elusvaktsiinidega ning rinnaga toitmisel (väljaarvatud erakorralised olukorrad).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Võõrutussündroom (ka ilma ilmsete neerupealiste puudulikkuse nähtudeta) võib ravi lõpetamisel ilmnedada patsientidel, keda on ravitud deksametasooniga pika aja jooksul (palavik, voolus ninast, konjunktiivipunetus, ninakinnisus, peavalu, pearinglus, unisus, ärrituvus, lihas- ja liigesvalu, oksendamise, 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.

Eriline 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. Ettevaatust tuleks rakendada patsientidel esimeste nädalate jooksul peale müokardiinfarkti, trombembolismi, *myasthenia gravis*'e, glaukoomi, hüpötüreoidismi, psühhoosi või psühhoneuroosiga patsientidel ning eakatel, üle 65-aastastel 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 vaktsineerimist.

Patsiendid, keda ravitakse pikaajaliselt deksametasooni suurte annustega ning kes ei ole varem leetraid 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 hüpötüreoidismiga patsientidel on glükokortikosteroidide toime tugevnenud.

Kortikoidid võivad mõjutada nahatestide tulemusi.

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.

Nägemishäired

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

Lapsed

Lapsi ja noorukeid võib deksametasooniga ravida ainult selgete näidustuste olemaolul. Deksametasoonravi ajal tuleb hoolikalt jälgida lapse või nooruki kasvu ja arengut. Enneaegsed vastsündinud: olemasolevate andmete põhjal võivad enneaegsetel kroonilise kopsuhaigusega lastel pärast varast manustamist (< 96 tundi) algannusega 0,25 mg/kg kaks korda ööpäevas pikaajalisel manustamisel tekkida neuroloogilised kõrvaltoimed.

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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 eelpool 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 naatriureetiliste 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 maost. Seni puuduvad andmed, kas samaaegne toidu või alkoholi tarbimine mõjutab deksametasooni farmakokineetikat; siiski ei ole samaaegne suures koguses naatriumi sisaldavate ravimite või toidu kasutamine soovitatav. Suitsetamine ei mõjuta deksametasooni farmakokineetikat.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Kortikosteroidide manustamine tiinetele loomadele võib põhjustada loote arenguhäireid, sealhulgas suulaelõhet, emakasisese kasvu pidurdumist ja aju kasvu ning arengut. Siiski puuduvad tõendid, et kortikosteroidid põhjustaks 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, soovitatakse peripartaalsel perioodil 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

Ei ole asjakohane.

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 suurusest 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 pikaajal ravil organsüsteemide kaupa:

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

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Endokriinsüsteemi häired

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

Ainevahetus- ja toitumishäired

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

Seedetrakti häired

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

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

- Sage: haavade paranemise aeglustumine, striiad, petehhiad, ekhümoosid, higierituse suurenemine, akne, reaktsiooni nõrgenemine nahatestidele.

- Väga harv: angioödeem, allergiline dermatiit, nõgestõbi.

Silma kahjustused

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

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

- Harv: impotentsus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

- Väga harv: tursed.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

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

Ravi

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Deksametasoon on glükokortikoidse toimega sünteetiline neerupealiste koore hormoon (kortikosteroid). Tal on põletikuvastane ja immuunsupressiivne toime, lisaks sellele mõjustab ta energetilist ainevahetust, glükoosi homeostaasi ning hüpotalaamilise aktiveeriva faktori ja adenohüpofüüsist 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 seandumisel retseptoriga toimuvad muutused retseptori konformatsioonis, mille tulemusena suureneb selle afiinsus DNA suhtes. Hormoon/retseptor-kompleks siseneb rakutuuma ning seondub DNA-molekulil reguleeriva regiooniga, mis on tuntud glükokortikosteroidse vastuse elemendi (GRE) nime all. GRE-ga seondunud aktiveeritud retseptor või spetsiifilised geenid reguleerivad mRNA transkriptsiooni, mis võib kas suurenedada või väheneda. Valmis mRNA transporditakse ribosoomidele ning sellele järgneb uute proteiinide süntees. Sõltuvalt sihtmärkrakkudest ning raku sees toimuvatest protsessidest võib uute proteiinide formeerumine suurenedada (näiteks türosiini transaminaas maksarakkudes) või väheneda (näiteks IL-2 lümfotsüütides). Kuna glükokortikosteroidide retseptoreid on leitud kõigis kudedes, võib eeldada, et need ained toimivad kõigis organismi rakkudes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Toime energeetilisele metabolismile ning glükoosi homeostaasile: Koos insuliini, glükagooni ja katehoolamiinidega 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 katehoolamiinide toimele.

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

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

Suurtes annustes kasutatuna inhibeerib deksametasoon I ja III tüüpi kollageeni produktsiooni fibroblastides ning glükosaminoglükaanide 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 väljaviimist uriiniga. Selle tulemusena kujunevad tavaliselt sekundaarne hüperparatüreoidism ning fosfatuuria.

Toime hüpotaalumusele ja hüpofüüsile: 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 seandumisel 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 pärsib fosfolipaaas A₂ aktiivsust, vähendab arahidoonhappe vabanemist raku fosfolipiididest ning selle kaudu leukotrieenide moodustumist. Deksametasooni toime fosfolipaaasile ei ole otsene, vaid tingitud lipokortiini (makrokortiini) kontsentratsiooni suurenemisest, viimane on aga fosfolipaaas A₂ inhibiitor. Deksametasooni pärssiv toime prostaglandiinide ning tromboksaanide moodustumisele kujuneb tema pärssiva toime tõttu spetsiifilise mDNA tekkimisele ning seetõttu ka sünteesitavale tsüklooksügenaasi kogusele. Lisaks sellele pärsib 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

Suukaudsel manustamisel imendub deksametasoon kiiresti ja peaaegu täielikult. Deksametasoon tablettide biosaadavus on ligikaudu 80% (kirjandusest võib leida biosaadavuse kohta erinevaid andmeid, mis jäävad vahemikku 53...112%). Suukaudsel manustamisel kujunevad ravimi maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis ning maksimaalne toimetugevus 1...2 tunni pärast. Ühekordse manustamise järgselt jääb toime püsima ligikaudu 2,75 päevaks.

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 neerude kaudu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudsel manustamisel on deksametasooni DL₅₀ väärtus emastel hiirtel 6,5 g/kg ning rottidel üle 3 g/kg. Ühekordse 3630 mg/m² (1210 mg/kg) annuse suukaudse manustamise ning ühekordse 2382 mg/m² (794 mg/kg) annuse intravenoosse manustamise järel täheldati emaste hiirte hulgas märkimisväärset suremust.

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 vastasündinute kasvupeetust, aga ka muutusi immunoloogilises seisundis ning loomade käitumises. Rottidel teostatud uuringutes leiti, et deksametasooni manustamisel sünnituseelsel perioodil vähenes südame löögisagedus ning nõrgenes postsünaptiline β -adrenergiline vastus. Nende leidude kliinilist tähtsust pole kindlaks tehtud.

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Magneesiumstearaat
Veevaba kolloidne ränidioksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (OPA/Al/PVC-Al): 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

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

210198

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.09.1998

Müügiloa viimase väljastamise kuupäev: 27.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2020