

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dexamethason Krka 4 mg tabletid

Dexamethason Krka 8 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Dexamethason Krka 4 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 4 mg deksametasooni.

Dexamethason Krka 8 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 8 mg deksametasooni.

INN. *Dexamethasonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

*Dexamethason Krka 4 mg tabletid*

Üks tablett sisaldab 77,9 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

*Dexamethason Krka 8 mg tabletid*

Üks tablett sisaldab 155,8 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Dexamethason Krka 4 mg tabletid

Valged kuni peaaegu valged, ümmargused kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon (paksus: 2,5...3,5 mm; läbimõõt: 5,7...6,3 mm). Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Dexamethason Krka 8 mg tabletid

Valged kuni peaaegu valged, ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon (paksus: 3,5...5,5 mm; pikkus: 8,7...9,3 mm). Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Neuroloogia

Ajukasvaja, neurokirurgilise sekkumise, ajuabstsessi poolt põhjustatud ajuturse (kompuutertomograafiaga kinnitatud, ainult koos koljusisese rõhu sümptomitega).

#### Kopsude ja hingamisteede haigused

Astma ägenemised, kui suukaudse kortikosteroidi kasutamine on asjakohane, krupp.

#### Dermatoloogia

Laialdaste, raskete, ägedate glükokortikoidravile alluvate nahahaiguste, nt erütroderma, *pemphigus vulgaris*, esmane ravi.

## **Autoimmuunhäired/reumatoloogia**

Autoimmuunhäired, nt süsteemne erütematoosne luupus, esmane ravi.

Süsteemsete vaskuliitide, nt nodoosne panarteriit, aktiivsed faasid (kaasuva B-hepatiidi positiivse seroloogia korral piirdub ravi kahe nädalaga).

Aktiivse reumatoidartriidi raske progresseeruv kulg, nt kiiresti kulgevad destruktiivsed vormid ja/või ekstraartikulaarsed manifestatsioonid.

Juveniilse idiopaatilise artriidi raske süsteemne kulg (Stilli tõbi).

## **Hematoloogia**

Immuuntrombotsütopeenia täiskasvanutel.

## **Nakkushaigused**

Tuberkuloosne meningiit ainult koos infektsioonivastase raviga.

### Dexamethason Krka 4 mg tabletid

Deksametasoon on näidustatud koroonaviirushaiguse 2019 (COVID-19) raviks täiskasvanutel ja noorukitel (vanuses 12 aastat ja vanemad kehakaaluga vähemalt 40 kg), kes vajavad täiendavat hapnikravi.

## **Onkoloogia**

Neoplastiliste haiguste palliatiivne ravi.

Tsütostaatikumide ning emetogeense keemiaravi põhjustatud oksendamise ennetamine ja ravi.

Sümptomaatilise hulgimüeloomi, ägeda lümfoblastleukeemia, Hodgkini lümfoomi ja mitte-Hodgkini lümfoomi ravi kombinatsioonis teiste ravimitega.

## **Üldine**

Postoperatiivse oksendamise ennetamine ja ravi.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

### Annustamine

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.**

- **Ajuturse:** algannus ja ravi kestus sõltuvad põhjusest ja raskusastmest, 6...16 mg (kuni 24 mg) ööpäevas suukaudselt jagatuna 3...4 üksikannuseks.
- **Äge astma:** täiskasvanutele 16 mg ööpäevas kahe päeva jooksu; lastele 0,6 mg/kg kehamassi kohta ühe või kahe päeva jooksul.
- **Krupp:** lastele 0,15...0,6 mg/kg ühekordse annusena.
- **Ägedad nahahaigused:** sõltuvalt haiguse iseloomust ja ulatusest on ööpäevased annused vahemikus 8...40 mg, mõnel juhul ulatuvad kuni 100 mg, kuid sellele peab järgnema annuse vähendamine kliinilise vajaduse järgi.
- **Aktiivses faasis reumaatilised süsteemsed häired:** süsteemse erütematoosse luupuse korral 6...16 mg ööpäevas.
- **Raske progresseeruva kuluga aktiivne reumatoidartriit:** kiire destruktiooniga vormide korral 12...16 mg ööpäevas, ekstraartikulaarsete manifestatsioonide korral 6...12 mg ööpäevas.
- **Immuuntrombotsütopeenia:** 40 mg 4 päeva jooksul tsüklitena.
- **Tuberkuloosne meningiit:** II või III raskusastmes haigusega patsiendid said intravenooset ravi neli nädalat (0,4 mg kilogrammi kehamassi kohta 1. nädalal, 0,3 mg kilogrammi kehamassi kohta 2. nädalal, 0,2 mg kilogrammi kehamassi kohta 3. nädalal ja 0,1 mg kilogrammi

kehamassi kohta 4. nädalal) ja seejärel suukaudset ravi nelja nädala jooksul, alustades annusest 4 mg ööpäevas ja vähendades seda 1 mg võrra igal nädalal. I raskusastmes haigusega patsiendid said intravenooset ravi kaks nädalat (0,3 mg kilogrammi kehamassi kohta 1. nädalal ja 0,2 mg kilogrammi kehamassi kohta 2. nädalal) ja seejärel suukaudset ravi nelja nädala jooksul (0,1 mg kilogrammi kehamassi kohta 3. nädalal, seejärel 3 mg ööpäevas, vähendades annust 1 mg võrra igal nädalal).

- **Neoplastiliste haiguste palliatiivne ravi:** algannus ja ravi kestus sõltuvad põhjusest ning raskusastmest – 3...20 mg ööpäevas. Samuti võib palliatiivseks raviks 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 ning emetogeense keemiaravi põhjustatud oksendamise ennetamine ja ravi:** 8...20 mg deksametasooni enne keemiaravi, seejärel 4...16 mg ööpäevas 2. ja 3. päeval.
- **Postoperatiivse oksendamise ennetamine ja ravi:** 8 mg üksikannus enne operatsiooni.
- **Sümptomatilise hulgemüeloomi, ägeda lümfoblastilise leukeemia, Hodgkini lümfoomi 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. Kui see nii ei ole, tuleb järgida kohalikke või rahvusvahelisi raviskeeme ja juhiseid. Ravimit määravad arstid peavad hoolikalt hindama, millist deksametasooni annust kasutada, arvestades patsiendi seisundit ja haiguse staatust.

#### Dexamethason Krka 4 mg tabletid

- **Covid 19 raviks:** Täiskasvanud patsiendid 6 mg suukaudselt üks kord ööpäevas kuni 10 päeva. *Lapsed:* Lastel (noorukid vanuses 12 aastat ja vanemad kehakaaluga vähemalt 40 kg) on soovitatav annus 6 mg suukaudselt üks kord ööpäevas kuni 10 päeva. Ravi kestus peab lähtuma kliinilisest ravivastusest ja konkreetse patsiendi vajadustest. *Eakad, neerukahjustus, maksakahjustus:* Annuse kohandamine ei ole vajalik.

#### Neerukahjustus

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

#### 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 sagedaste kõrvaltoimete tõsisemaid 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 abiainete suhtes.

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

Maohaavand või kaksteistsõrmiksoole haavand.

Elusvaktsiinidega 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.

Ravi deksametasooniga 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 elusvaktsiinidega 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 tuberkuloostaatilise kaitse all;
- teadaolev või kahtlustatav strongüloidiaas (ümarussi infestatsioon). Ravi glükokortikoididega võib põhjustada strongüloidide hüperinfektsiooni ja levikut koos ulatusliku larvide migreerumisega.

Lisaks tohib ravi deksametasooniga 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);

- suletudnurga glaukoom ja avatud nurga glaukoom;
- sarvkesta haavandid ja sarvkesta vigastused;
- raske südamepuudulikkus.

#### *Anafülaktiline reaktsioon*

Esineda võivad tõsised anafülaktilised reaktsioonid.

#### *Tendiniit*

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

#### *Myasthenia gravis*

Varem olemasolev *myasthenia gravis* võib deksametasooni ravi 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*

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

COVID-19 nakkuse korral ei pea süsteemsete kortikosteroidide kasutamist lõpetama patsientidel, keda on juba muudel põhjustel ravitud süsteemsete (suukaudsete) kortikosteroididega (nt kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendid) ning täiendav hapnik ei ole vajalik.

### *Vaktsineerimine*

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

Pikaajalise ravi korral deksametasooniga 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 sagedasem on eufooria. Samuti võivad tekkida depressioon, psühhootilised reaktsioonid ja enesetapukalduvused. Need haigused võivad olla tõsised. 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 üksi või koos teiste kemoterapeutikumidega teatatud tuumori lüüsi sündroomist (TLS). TLSi kõrge riskiga patsiente (nt kõrge proliferatsiooni kiirus, suur tuumor ja kõrge tundlikkus tsütotoksiliste ainete suhtes) tuleb hoolikalt jälgida ja vajadusel rakendada ettevaatusabinõusid.

### *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), kehakaalu kaotust, nahasügelust ja silmapõletikku (konjunktiviit));
- teatud viirushaigused (tuulerõuged, leetrid) võivad glükokortikoididega ravitud patsientidel olla väga rasked;
- eriti suur risk esineb lastel ja immuunkomprimeeritud 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.

### *Feokromotsütoomist tingitud kriis*

Pärast süsteemsete kortikosteroidide manustamist on teatatud feokromotsütoomist tingitud kriisist, mis võib lõppeda surmaga. Patsientidele, kellel kahtlustatakse või on kindlaks tehtud feokromotsütoomi olemasolu, võib kortikosteroidide manustada ainult pärast asjakohast riski/kasu suhte 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 ravi korral deksametasooniga olema kindel näidustus ja nende kasvukiirust tuleb regulaarselt kontrollida.

Olemasolevate andmete põhjal võivad enneagsetel 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 tõsised 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 allergeetestidele. Samuti võivad need mõjutada bakteriaalsete infektsioonide nitrosinise tetrasooli testi ja põhjustada valenegatiivseid tulemusi.

#### Märkus dopingu kohta

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

Kortikosteroidid nõrgendavad diabeediravimite, nagu insuliin, sulfonüüluurea ja metformiin, 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.

Klorokviin, hüdroksüklorokviin ja meflokviiin: müopaatiate ja kardiomüopaatiate suurenenud risk.

Samaaegne AKE inhibiitorite manustamine suurendab verehüürete 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 nekroolüüsi juhtudest.

Ravi ajal deksametasooniga võib vaktsineerimiste mõju olla nõrgem.

Elusvaktsiinidega vaktsineerimine ravi ajal deksametasooni (ja teiste kortikosteroidide) suurte terapeutiliste annustega on vastunäidustatud viirusinfektsiooni võimaluse tõttu. Sel juhul tuleb vaktsineerimine 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 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) või 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.

Aminoglutetimiid võib kiirendada deksametasooni vähenemist ja vähendada selle efektiivsust.

Vajaduse korral tuleb deksametasooni annust kohandada.

Sapphapete vaigud, nagu kolestüramiin, võivad vähendada deksametasooni imendumist.

Paikselt manustatud seedetraktiravimid, antatsiidid, aktiivsüsi: glükokortikoidide imendumise vähenemist on kirjeldatud manustamisel koos prednisolooni ja deksametasooniga. Seetõttu tuleb glükokortikoidide manustamisel paikselt 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 inhibeerides, vaid pärssida ka neerupealiste poolt kortikosteroidide sünteesimist ja põhjustada kortikosteroidravi lõpetamisel neerupealiste 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 isoniasiidid plasmakontsentratsiooni vähenemist. Isoniasiidid võtvaid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

Tsüklosporiin: tsüklosporiini ja kortikosteroidide samaaegne manustamine võib viia mõlema ravimi toime tugevnemisele. Esineb tserebraalsete krambihoogude 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 kortikosteroide 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 üsasisesest 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 deksametasooni ravi 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, sünkoopt 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 deksametasooni ravi (päevad/nädalad) tavapäraste kõrvaltoimete hulka kuuluvad kehakaalu tõus, psühholoogilised häired, glükoositalumatus ja mööduv neerupealiste koore puudulikkus. Pikaajaline deksametasooni ravi (kuud/aastad) põhjustab tavaliselt tsentraalset rasvumust, naha haprust, lihasatroofiat, 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 psühhosini   |
| 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 ödem, 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                  | Hüpertrihhoos, naha atroofia, teleangiektasiad, 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 sagedasem on eufooria. Samuti võivad tekkida depressioon, psühhootilised reaktsioonid ja enesetapukalduvused. Need haigused võivad olla tõsised. 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*

Ravi deksametasooniga 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, raske 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 tõsisemad tagajärjed, eriti vanemas eas, peamiselt osteoporoos, hüpertensioon, hüpokaleemia, suhkurtõbi, tundlikkus infektsioonide suhtes ja naha atroofia (vt lõik 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://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 tühjendada 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.

Uuring RECOVERY (randomiseeritud hinnang COVID-19 ravile)<sup>1</sup> on uurija algatatud, individuaalselt randomiseeritud, kontrolliga, avatud, kohastumusliku platvormiga uuring, mis analüüsib võimaliku ravi mõju COVID-19 tõttu hospitaliseeritud patsientidele.

Uuring viidi läbi 176-s Ühendkuningriigi haiglaorganisatsioonis.

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

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

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

#### **Esmane tulemusnäitaja**

Suremus 28 päeva pärast oli deksametasooni rühmas oluliselt madalam kui tavalises ravirühmas, kus teavitatud surmajuhtumeid esines vastavalt 482 patsiendil 2104-st (22,9%) ja 1110 patsiendil 4321-st (25,7%) (kordajate suhe, 0,83; 95% usaldusintervall [CI], 0,75...0,93; P<0,001).

Patsientidel, kellel kasutati deksametasooni rühmas invasiivset mehhaanilist hingamist, oli surmajuhtude sagedus väiksem, kui patsientidel tavalises ravirühmas (29,3% vs. 41,4%; kordajate suhe, 0,64; 95% CI, 0,51...0,81) ja nendel, kes said täiendavat hapnikku ilma invasiivse mehhaanilise hingamiseta (23,3% vs. 26,2%; kordajate suhe, 0,82; 95% CI, 0,72...0,94).

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

#### **Teisene tulemusnäitaja**

Deksametasooni rühma patsientide haiglas viibimise kestus oli lühem kui tavalises ravirühmas (mediaan, 12 päeva vs. 13 päeva) ja suurem haiglast 28 päeva jooksul väljasaamise tõenäosus

---

<sup>1</sup> www.recoverytrial.net

(kordajate suhe, 1,10; 95% CI, 1,03...1,17).

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

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

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

† Selles kategoorias ei arvestatud patsientidega, kes olid randomiseerimisel invasiivsel mehaanilisel hingamisel.

### **Ohutus**

Uuringus kasutatud ravimiga oli seotud neli tõsist kõrvaltoimet (*serious adverse events*, SAEs): kaks hüperglükeemiaga seotud tõsist kõrvaltoimet, üks steroididest tingitud psühhoosi tõsine kõrvaltoime ja üks ülemise seedetrakti verejooksuga seotud tõsine kõrvaltoime. Kõik kõrvaltoimed taandusid.

## Alarühmade analüüs

### DEKSAMETASOONI mõju 28-päevasele suremusele randomiseerimisel saadud vanuse ja hingamistegevuse toetuse järgi<sup>2</sup>

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

### DEKSAMETASOONI mõju 28-päevasele suremusele randomiseerimisel saadud hingamistegevuse toetuse ja krooniliste haiguste anamneesis esinemise järgi<sup>2</sup>

|  | Deksametasoon           | Tavaline ravi               |                             | RR (95% CI)                                     |
|--|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|
| <b>Ilma hapnikuta (<math>\chi^2= 0,08</math>; <math>p=0,78</math>)</b>         |                         |                             |                             |   |
| Varasem haigus   | 65/313 (20,8%)          | 100/598 (16,7%)             |                             | 1,22 (0,89...1,66)                              |
| Varasem haigus puudub  | 24/188 (12,8%)          | 45/436 (10,3%)              |                             | 1,12 (0,68...1,83)                              |
| <b>Vahesumma</b>   | <b>89/501 (17,8%)</b>   | <b>145/1034 (14,0%)</b>     |                             | <b>1,19 (0,91...1,55)</b>                       |
| <b>Ainult hapnik (<math>\chi^2= 2,05</math>; <math>p=0,15</math>)</b>          |                         |                             |                             |   |
| Varasem haigus   | 221/702 (31,5%)         | 481/1473 (32,7%)            |                             | 0,88 (0,75...1,03)                              |
| Varasem haigus puudub  | 77/577 (13,3%)          | 201/1131 (17,8%)            |                             | 0,70 (0,54...0,91)                              |
| <b>Vahesumma</b>   | <b>298/1279 (23,3%)</b> | <b>682/2604 (26,2%)</b>     |                             | <b>0,82 (0,72...0,94)</b>                       |
| <b>Mehhaaniline hingamine (<math>\chi^2= 1,52</math>; <math>p=0,22</math>)</b> |                         |                             |                             |   |
| Varasem haigus   | 51/159 (32,1%)          | 150/346 (43,4%)             |                             | 0,75 (0,54...1,02)                              |
| Varasem haigus puudub  | 44/165 (26,7%)          | 133/337 (39,5%)             |                             | 0,56 (0,40...0,78)                              |
| <b>Vahesumma</b>   | <b>95/324 (29,3%)</b>   | <b>283/683 (41,4%)</b>      |                             | <b>0,64 (0,51...0,81)</b>                       |
| <b>Kõik patsiendid</b>   | <b>482/2104 (22,9%)</b> | <b>1110/4321 (25,7%)</b>    |                             | <b>0,83 (0,75...0,93)</b><br><b>p &lt;0,001</b> |
|  |                         | <b>Deksametasoon edukam</b> | <b>Tavaline ravi edukam</b> |   |

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

<sup>2</sup> (allikas: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

### 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 üsasisese 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**

*Dexamethason Krka 4 mg tabletid:*

Blisterpakend (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 10 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1 ja 100 x 1 tabletti karbis.

*Dexamethason Krka 8 mg tabletid:*

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  
Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

4 mg: 914916  
8 mg: 915016

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2016  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.09.2021

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Aprill 2022