

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 4 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 107717	
Dexamethasone sodium phosphate 5.26 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dexamethason CF 4 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dexamethason CF 4 mg/ml, oplossing voor injectie bevat per ml injectievloeistof 5,26 mg dexamethasondinatriumfosfaat overeenkomend met 4 mg dexamethason.

Hulpstoffen met bekend effect: de oplossing bevat 1 mg natriummetabisulfiet en 10,5 mg benzylalcohol per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing voor injectie is kleurloos, helder en (nagenoeg) vrij van deeltjes. De pH van de oplossing is 7,0 tot 8,0, de osmolaliteit is 2057 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor systemische therapie.

Injecteerbare glucocorticoïden zijn geïndiceerd in de volgende gevallen, vooral indien orale therapie onmogelijk of ongewenst is.

Diagnosticum.

Remmingstests (korte of lange) met dexamethason ter diagnose voor het syndroom van Cushing.

Therapeutisch.

Reumatologische aandoeningen.

- geselecteerde gevallen of bijzondere vormen (Felty, Sjögren) van reumatoïde arthritis, inclusief juveniele reumatoïde arthritis
- acuut reuma
- lupus erythemathodes disseminatus
- panarteriitis nodosa en andere vasculitiden
- arteriitis temporalis (polymyalgia rheumatica)
- poly- en dermatomyositis

Pulmonale aandoeningen.

- chronische obstructieve longziekten (CARA)
- status asthmaticus
- geselecteerde gevallen van sarcoïdose
- allergische longaandoeningen, zoals "organic dust disease" en eosinofiele longinfiltratie

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2020	Authorisation	Disk: JW090740	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 4 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 107717	
Dexamethasone sodium phosphate 5.26 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

- cryptogene fibroserende alveolitis

Gastro-enterologische aandoeningen

- colitis ulcerosa
- enteritis regionalis (ziekte van Crohn)
- bepaalde vormen van hepatitis

Hematologische aandoeningen

- auto-immuunhemolytische anemie
- idiopathische trombocytopenische purpura bij volwassenen
- reticulo-lymfoproliferatieve aandoeningen (zie ook onder oncologische aandoeningen)

Nefrologische aandoeningen

- geselecteerde gevallen van nefrotisch syndroom

Endocrinologische aandoeningen

- congenitale bijnierhyperplasie
- endocriene exophthalmus

Oncologische aandoeningen

- lymfatische leukemieën, vooral de acute vormen
- maligne lymphomata: de ziekte van Hodgkin, Non Hodgkin
- gemetastaseerd mammacarcinoom
- hypercalciëmie ten gevolge van skeletmetastasen of de ziekte van Kahler
- de ziekte van Kahler

Neurologische aandoeningen

- acute exacerbaties van multiple sclerose
- cerebraal oedeem ten gevolge van hersenmetastasen

Oogheelkundige aandoeningen

- choroidoretinitis
- iridocyclitis
- neuritis optica
- arteriitis temporalis
- pseudotumor orbitae

Dermatologische aandoeningen

- pemphigus vulgaris en para-pemphigus
- erythrodermieën
- ernstige vormen van erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnson - syndroom)
- mycosis fungoides
- bulleuze dermatitis herpetiformis

Diversen

- als adjuvans bij heftige allergische en anafylactische reacties
- als immunosuppressivum bij orgaantransplantatie
- adjuvans bij preventie van misselijkheid en braken en bij behandeling van kanker met oncolytica met een ernstig emetogeen effect

Voor lokale therapie

- articulaire en peri-articulaire aandoeningen van inflammatoire aard

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2020	Authorisation	Disk: JW090740	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 4 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 107717	
Dexamethasone sodium phosphate 5.26 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

COVID-19

Dexamethason CF 4 mg/ml is geïndiceerd bij de behandeling van coronavirusziekte 2019 (COVID-19) bij volwassenen en jongeren (van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg) die aanvullende zuurstoftherapie nodig hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen:

In het algemeen als aanvangsdosering 0,5 - 24 mg intramusculair of intraveneus per dag.

Systemische toepassing: 0,05 - 0,2 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

In acute situaties eventueel hogere doses.

Afhankelijk van de respons de dosering verlagen tot de minimaal effectieve dosis of afbouwen door overschakelen op een oraal glucocorticoïd met een kortere biologische halfwaardetijd (bijv. prednison of prednisolon), bij voorkeur 's-ochtends vroeg en iedere 2 dagen toegediend.

Shock:

2 - 6 mg/kg lichaamsgewicht, zonodig hierna 2 - 6 mg/kg lichaamsgewicht als intraveneuze infusie of de begintosis na 2 - 6 uur herhalen.

Hersenoedeem:

Volwassenen: aanvangsdosis 10 - 20 mg intraveneus, daarna zonodig iedere 6 uur 6 mg, intramusculair of intraveneus. Een verhoogde intracraniale druk bij hersentumoren kan worden opgeheven door continue toediening.

Lokale toepassing:

Intra-articulair: 2 - 4 mg in grote gewrichten, 0,8 - 1 mg in kleine gewrichten

Intrabursaal: 2 - 4 mg

In peesscheden: 0,4 - 1 mg

De frequentie van deze injecties varieert van eenmaal per 3 - 5 dagen tot eenmaal iedere 2 - 3 weken.

In verband met het gevaar van aseptische botnecrose bij herhaalde injecties dient men bij een patiënt per gewricht gedurende zijn gehele leven niet meer dan 5 injecties toe te dienen (zie ook rubriek 4.4).

Voor de behandeling van COVID-19:

Volwassenen

Eenmaal per dag 6 mg intraveneus gedurende maximaal 10 dagen.

Pediatrische populatie

Voor pediatriese patiënten (adolescenten van 12 jaar en ouder) wordt aanbevolen om eenmaal per dag 6 mg intraveneus toe te dienen gedurende maximaal 10 dagen.

De duur van de behandeling moet worden bepaald door de klinische respons en individuele behoeften van de patiënt.

Ouderen, nierfunctiestoornis, leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Kinderen:

Dexamethason CF 4 mg/ml, oplossing voor injectie is gecontra-indiceerd bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen; voorzichtigheid is geboden bij kinderen jonger dan 3 jaar (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8).

4.3 Contra-indicaties

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2020	Authorisation	Disk: JW090740	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 4 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 107717	
Dexamethasone sodium phosphate 5.26 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- overgevoeligheid voor sulfiet in de anamnese: vooral astmapatiënten kunnen hierop reageren met broncho-spasmen en anafylactische shock (zie rubrieken 4.4 en 4.8)
- ulcus ventriculi en duodeni
- acute infectieuze processen: virusinfecties en systemische schimmelinfecties (bacteriële infecties, zie rubriek 4.4)
- tropische worminfecties
- na vaccinatie met levend verzwakt virus (zie rubriek 4.4)
- te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen (zie rubrieken 4.4 en 4.8)

Voor lokale therapie

- Infectie op de plaats van de aandoening, bijvoorbeeld septische arthritis ten gevolge van gonorrhoe of tuberculose
- Bacteriëmie of systemische schimmelinfectie
- Instabiliteit van het gewricht
- Overgevoeligheid voor glucocorticoïden

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Corticosteroid therapie mag in principe alleen worden toegepast bij bewezen diagnose en wanneer eenvoudiger therapie niet mogelijk is of heeft gefaald (tenzij sprake is van een levensbedreigende situatie).

Extra voorzichtigheid moet in acht genomen worden bij patiënten die voorbeschikt lijken te zijn voor het krijgen van complicaties op grond van: ucluslijden in de anamnese; psychische stoornissen in de anamnese, latente tuberculose (recente Mantoux-uitslag); osteoporose; hypertensie; diabetes mellitus. Corticosteroiden kunnen bepaalde symptomen van een infectie maskeren en nieuwe infecties kunnen tijdens de toepassing ervan optreden.

Bij bacteriële infecties moet(en), zo mogelijk, eerst de verwekker(s) worden bepaald. Hierna dient, alvorens met de toediening van glucocorticosteroiden te beginnen, de infectie te worden behandeld. Tijdens corticosteroidetherapie moeten bij voorkeur geen vaccinaties worden uitgevoerd.

Om groeiremming te voorkomen moet bij kinderen, meer nog dan bij volwassenen, worden gestreefd naar een alternerende dosering.

Bij stress (operatie, trauma, infectie) tijdens en ook nog gedurende een halfjaar na een behandeling met corticosteroiden bestaat kans op een acute bijnierschorsinsufficiëntie, die een tijdelijke bescherming met hydrocortison noodzakelijk kan maken.

Regelmatig oogheelkundige controle is zeer gewenst.

De beschikbare gegevens wijzen op bijwerkingen op lange termijn op de neurologische ontwikkeling van premature baby's met een chronische longziekte bij gebruik van een vroege behandeling (<96 uur) dexamethason met een startdosering van 0,25 mg/kg tweemaal per dag.

Lokale injectie van een glucocorticocoid kan systemische effecten geven.

In verband met het gevaar van aseptische botnecrose bij herhaalde injecties dient men bij een patiënt per gewricht gedurende zijn gehele leven niet meer dan 5 injecties toe te dienen. Dexamethason CF 4 mg/ml bevat sulfiet waardoor reacties van allergische aard bij daarvoor gevoelige individuen kunnen worden veroorzaakt. Deze reacties kunnen variëren van lichte astmatische aanvallen tot soms fatale anafylactische shock.

Tijdens postmarketingervaring werd tumorlyssyndroom (TLS) gerapporteerd bij patiënten met hematologische maligniteiten na het gebruik van dexamethason, alleen of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen. Patiënten met een hoog risico op TLS, zoals patiënten met een hoge proliferatiesnelheid, hoge tumorlast, en hoge gevoeligheid voor cytotoxische middelen, moeten zorgvuldig geobserveerd worden en de nodige voorzorgen moeten genomen worden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2020	Authorisation	Disk: JW090740	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 4 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 107717	
Dexamethasone sodium phosphate 5.26 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen.

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Systemische corticosteroïden mogen niet worden gestopt bij patiënten die al om andere redenen met systemische (orale) corticosteroïden worden behandeld (bijvoorbeeld patiënten met chronische obstructieve longziekte), maar die geen aanvullende zuurstof nodig hebben.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 1 mg natriummetabisulfiet per ml en kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Dit geneesmiddel bevat 10,5 mg benzylalcohol per ml.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gaspings'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend. Dit middel is gecontra-indiceerd bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen (zie rubriek 4.3).

Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), vanwege een verhoogd risico door accumulatie.

Grote hoeveelheden benzylalcohol moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, bij zwangere en lacterende vrouwen, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Grote hoeveelheden benzylalcohol moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Dit geneesmiddel bevat 1,07 mg natrium per ml overeenkomend met 0,05% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g door een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Enzyminductoren (zoals fenytoïne, barbituraten, rifampicine) kunnen de metabole klaring van dexamethason versnellen.
- De reactie op anticoagulantia van het cumarinetype wordt verminderd.
- Dexamethason geeft in combinatie met diuretica een verhoogde kans op hypokaliëmie.
- De bloedsuikerverlagende werking van sulfonyleumderivaten kan worden verminderd.
- Bij de combinatie van dexamethason met ulcerogene stoffen (bijvoorbeeld prostaglandinesynthetaseremmers) moet rekening worden gehouden met een additief ulcerogeen effect.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2020	Authorisation	Disk: JW090740	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 4 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 107717	
Dexamethasone sodium phosphate 5.26 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Over het gebruik van dexamethason voor de behandeling van de zwangere zelf (maternale indicatie) bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid voor de embryonale en foetale ontwikkeling te beoordelen. Passage door de placenta is aanzienlijk: foetale serumconcentraties zijn gelijk aan de maternale concentraties. Farmacologische effecten (o.a. de remming van de bijnierschorsfunctie) bij de ongeborene/neonaat zijn te verwachten. Gegevens uit dierstudies hebben effecten op de embryonale en foetale ontwikkeling aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

Dexamethason dient voor maternale indicaties niet te worden gebruikt gedurende de zwangerschap, tenzij het strikt noodzakelijk is.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Over de invloed van dexamethason op de rijvaardigheid en reactievermogen zijn geen gegevens bekend. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van spierzwakte, spieratrofie en stemmingsveranderingen (euforie, depressies).

4.8 Bijwerkingen

Er is niet zozeer sprake van bijwerkingen of complicaties, maar van aan de corticosteroïdtherapie inherente werkingen die ongewenst zijn.

Infecties en parasitaire aandoeningen

- Infecties in immunogecompromitteerde patiënten
- Ongunstig verloop van infecties
- Sepsis
- Reactivering van latente tuberculose
- Gemaskeerde infecties

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

- Erythrocytose en granulocytose
- Lymfopenie en eosinopenie

Immuunsysteemaandoeningen

- Overgevoeligheid of anafylactische reacties
- Immunosuppressie

Endocriene aandoeningen

- Remming van hypothalamus-hypofyse-functie
- Bijnierschorsinsufficiëntie
- Cushing syndroom
- Hirsutisme
- Groeiremming bij kinderen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

- Natrium- en vochtretentie
- Verminderde koolhydraattolerantie
- Steroïd-geïnduceerde diabetes mellitus
- Verhoogde behoefte aan antidiabetica
- Ontregelde diabetes mellitus
- Centripetale vetzucht (gelaat, romp)
- Toename van de eetlust

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2020	Authorisation	Disk: JW090740	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 4 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 107717	
Dexamethasone sodium phosphate 5.26 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

- Tumorlyssissyndroom (frequentie niet bekend)

Psychische stoornissen

- Stemmingsveranderingen: euforie, angst, depressies
- Slapeloosheid
- Psychosen

Zenuwstelselaandoeningen

- Verhoogde intracraniale druk
- Pseudotumor cerebri
- Convulsies
- Hoofdpijn

Oogaandoeningen

- Papiloedeem
- Cataracta posterior subcapsularis
- Exophthalmus
- Glaucoma
- Chorioretinopathie (frequentie niet bekend)
- Wazig zien (frequentie niet bekend)

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

- Vertigo

Hartaandoeningen

- Hartfalen

Bloedvataandoeningen

- Hoge bloeddruk
- Petechiae
- Ecchymoses
- Trombo-embolie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

- Hik

Maagdarmstelselaandoeningen

- Ulcus pepticum
- Gastrointestinale bloeding
- Perforatie van ulcera, inclusief gemaskeerde perforaties
- Ulceratieve oesophagitis
- Pancreatitis
- Misselijkheid
- Opgezetten buik

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Huidatrofie
- Erytheem van het gelaat
- Acne
- Onderdrukte huidreacties bij huidtests
- Urticaria
- Toegenomen transpiratie
- Allergische dermatitis

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2020	Authorisation	Disk: JW090740	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 4 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 107717	
Dexamethasone sodium phosphate 5.26 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

- Spierzwakte
- Spieratrofie
- Steroïdmyopathie
- Osteoporose
- Compressiefracturen van de wervels
- Pathologische fracturen van de pijpbeenderen
- Aseptische necrose van femur- en humeruskop
- peesbreuk
- tendinitis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

- Verstoorde menstruatiepatroon

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Gestoorde wondgenezing
- Groeiremming bij kinderen
- Malaise
- Roodheid
- Hypopigmentatie en atrofie op de injectieplaats
- Pijnloze destructie van het gewricht gelijkend op arthropatie van Charcot vooral na herhaalde intra-articulaire injecties

Onderzoeken

- Hypokaliëmie
- Hypokalaemische alkalose
- Gewichtstoename
- Negatieve stikstofbalans

Overgevoelighedsreacties op sulfiet:

- Overgevoelighedsreacties variërend van lichte astmatische aanvallen tot soms fatale anafylactische shock kunnen optreden (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Reacties op benzylalcohol:

- De hulpstof benzylalcohol kan toxische en anafylactoïde reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen klinisch beeld bekend van acute overdosering met een glucocorticoïd. Glucocorticoïden zijn dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2020	Authorisation	Disk: JW090740	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 4 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 107717	
Dexamethasone sodium phosphate 5.26 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

Farmacotherapeutische categorie: corticosteroïden, ATC-code: H02AB02

Dexamethason is een gefluoreerd corticosteroïd met sterke glucocorticosteroïde eigenschappen en te verwaarlozen mineraalcorticosteroïde effecten.

Dexamethason heeft vrijwel geen invloed op de water- en natrium huishouding en is daardoor met name geschikt voor gebruik bij patiënten met decompensatio cordis of hypertensie.

De belangrijkste effecten van glucocorticosteroïden zijn remming van opname en verwerking van glucose en aminozuren in de cellen van perifere weefsels en - mede daardoor - stimulering van de glucogenese en gluconeogenese in de lever.

De glucocorticosteroïden ontleen hun therapeutisch effect grotendeels aan twee andere belangrijke eigenschappen:

- de specifieke anti-inflammatoire werking; onderdrukking van ontstekingsreacties van verschillende oorsprong (trauma, allergie, (auto)-immunititeit, micro-organismen).

De onderliggende mechanismen zijn niet volledig bekend, genoemd kunnen worden: verlaging van de capillaire permeabiliteit, stabilisatie van de membraan van lysosomen waardoor de cel als gevolg van ontsteking minder snel te gronde gaat, inhibitie van fosfolipase A2 waardoor de productie van ontstekingsmediatoren uit arachidonzuur wordt geremd en remming van de vorming van granulatiweefsel.

- de immunosuppressieve (anti-allergische) werking; immunoreacties worden onderdrukt.

Hoe deze werking tot stand komt is niet precies bekend, de cellulaire immunoreactiviteit wordt veel sterker geremd dan de humorale immunoreactiviteit.

Therapeutisch komt de werking van 1 mg dexamethason overeen met die van ca. 35 mg hydrocortison en 7 mg prednison of prednisolon.

De mineraalcorticoïde werking van dexamethason is relatief geringer dan die van cortison en hydrocortison.

De RECOVERY-studie (Randomized Evaluation of COVID-19 thERapy)¹ is een door de onderzoeker geïnitieerde, individueel gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label, adaptieve platformstudie om de effecten van mogelijke behandelingen bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen met COVID-19 te evalueren.

De studie werd uitgevoerd bij 176 ziekenhuisorganisaties in het Verenigd Koninkrijk.

Er waren 6425 patiënten gerandomiseerd om ofwel dexamethason (2104 patiënten) of alleen de gebruikelijke zorg (4321 patiënten) te ontvangen. 89% van de patiënten had een door laboratoriumonderzoek bevestigde SARS-CoV-2-infectie.

Bij randomisatie ontving 16% van de patiënten invasieve mechanische beademing of extracorporale membraanoxygenatie, 60% ontving alleen zuurstof (met of zonder niet-invasieve beademing) en 24% ontving geen van beide.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 66,1 +/- 15,7 jaar. 36% van de patiënten was vrouw. 24% van de patiënten had een voorgeschiedenis van diabetes, 27% van een hartziekte en 21% van een chronische longziekte.

Primair eindpunt

De mortaliteit na 28 dagen was significant lager in de dexamethasongroep dan in de groep met de gebruikelijke zorg, met sterfgevallen gemeld bij respectievelijk 482 van de 2104 patiënten (22,9%) en 1110 van 4321 patiënten (25,7%) (rate ratio 0,83; 95% BI, 0,75 tot 0,93; p <0,001).

¹ www.recoverytrial.net

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2020	Authorisation	Disk: JW090740	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 4 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 107717	
Dexamethasone sodium phosphate 5.26 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

In de dexamethasongroep was de incidentie van overlijden lager dan die in de groep met de gebruikelijke zorg bij patiënten die invasieve mechanische beademing kregen (29,3% vs. 41,4%; rate ratio, 0,64; 95% BI, 0,51 tot 0,81) en bij patiënten die aanvullende zuurstof zonder invasieve mechanische beademing kregen (23,3% vs. 26,2%; rate ratio, 0,82; 95% BI, 0,72 tot 0,94).

Er was geen duidelijk effect van dexamethason bij patiënten die bij randomisatie geen ademhalingsondersteuning kregen (17,8% vs. 14,0%; rate ratio 1,19; 95% BI 0,91 tot 1,55).

Secundaire eindpunten

Patiënten in de dexamethasongroep hadden een kortere opnameduur dan die in de groep met de gebruikelijke zorg (mediaan, 12 dagen vs. 13 dagen) en een grotere kans op levend ontslag binnen 28 dagen (rate ratio, 1,10; 95% BI, 1,03 tot 1.17).

In lijn met het primaire eindpunt werd het grootste effect met betrekking tot ontslag binnen 28 dagen gezien bij patiënten die invasieve mechanische beademing kregen bij randomisatie (rate ratio 1,48; 95% BI 1,16 tot 1,90), gevolgd door patiënten die alleen zuurstof kregen (rate ratio, 1,15; 95 % BI 1,06 tot 1,24) en zonder gunstig effect bij patiënten die geen zuurstof kregen (rate ratio 0,96; 95% BI 0,85 tot 1,08).

Uitkomst	Dexamethason (N=2104)	Gebruikelijke zorg (N=4321)	Rate / Risk Ratio (95% BI)*
	<i>aantal/totaal aantal patiënten</i>		
Primaire uitkomst			
Mortaliteit na 28 dagen	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Secundaire uitkomst			
Ontslagen uit ziekenhuis binnen 28 dagen	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invasieve mechanische ventilatie of overlijden†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invasieve mechanische ventilatie	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Overlijden	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

* Rate ratio's zijn gecorrigeerd voor leeftijd met betrekking tot de uitkomsten van mortaliteit na 28 dagen en ontslag uit ziekenhuis. Risk ratio's zijn aangepast voor leeftijd met betrekking tot het resultaat van verkrijgen van invasieve mechanische beademing of overlijden en sub componenten daarvan.

† Uitgesloten van deze categorie zijn patiënten die bij randomisatie invasieve mechanische ventilatie kregen.

Veiligheid

Er waren vier ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de studiebehandeling: twee ernstige bijwerkingen van hyperglykemie, één ernstige bijwerking van door steroïden geïnduceerde psychose en één ernstige bijwerking van een bloeding in het bovenste deel van het maagdarmkanaal. De patiënten zijn van alle bijwerkingen hersteld.

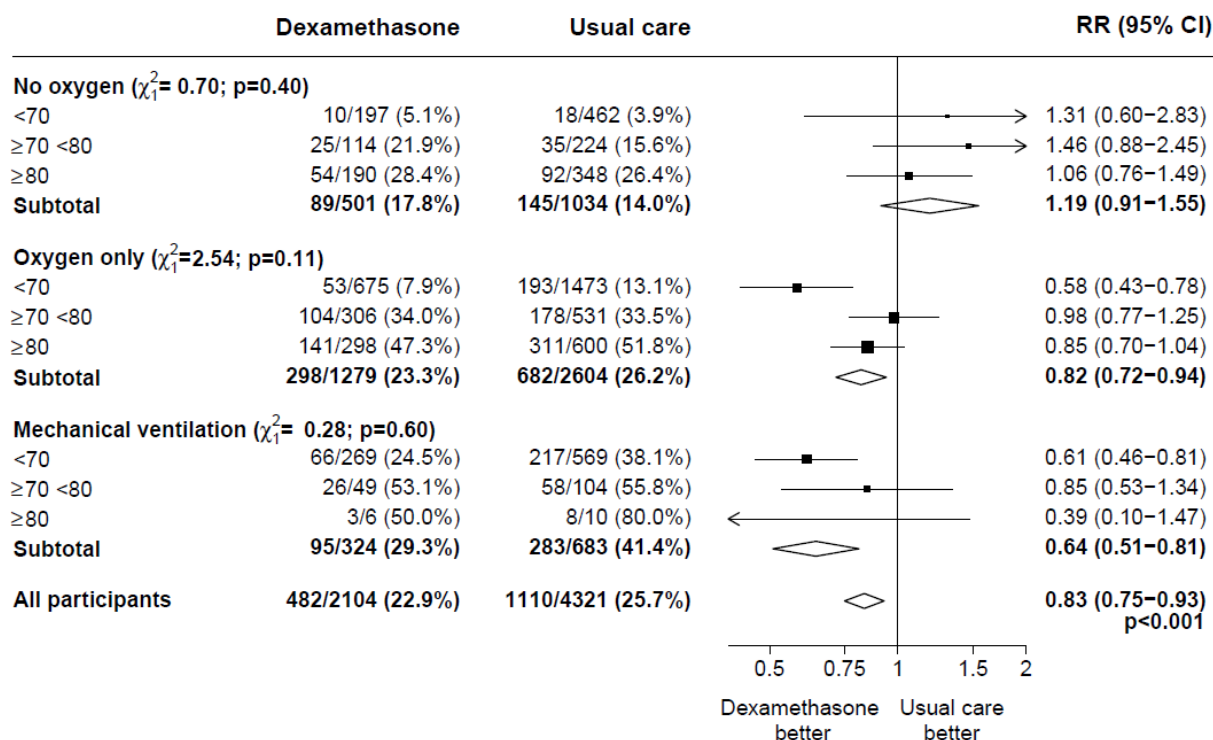
Subgroepanalyses

Effecten van toewijzing aan DEXAMETHASON op mortaliteit na 28 dagen, naar leeftijd en respiratoire ondersteuning ontvangen bij randomisatie²

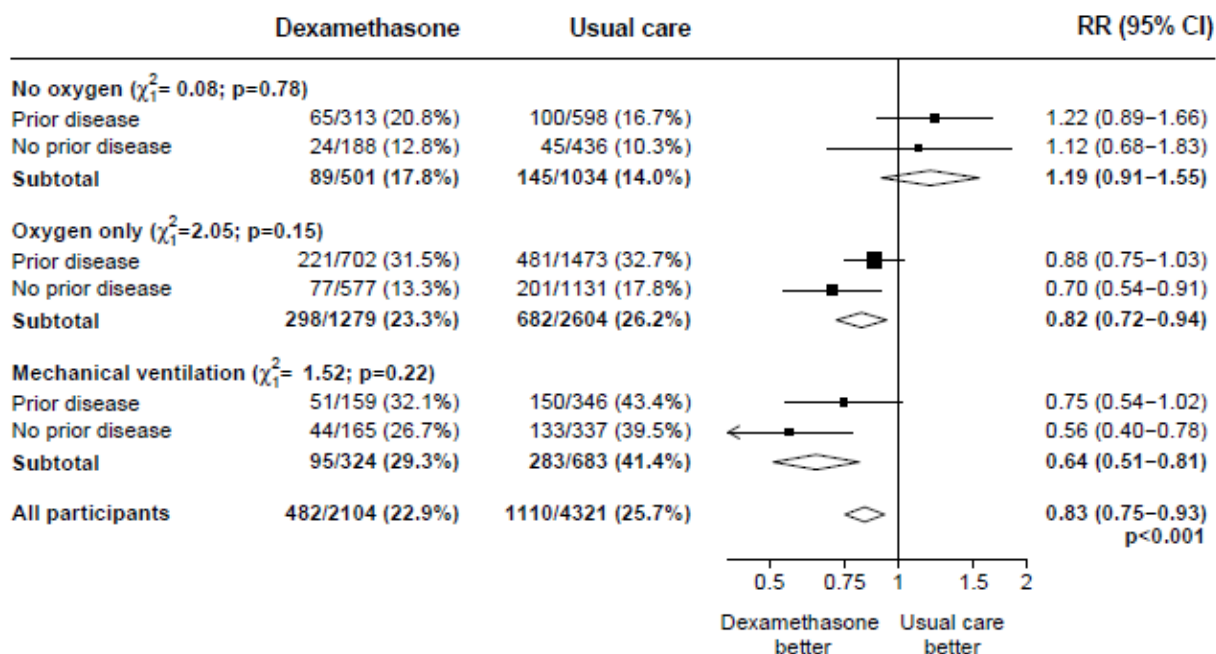
² (bron: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/1101/2020.06.22.20137273>)

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2020	Authorisation	Disk: JW090740	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 4 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 107717	
Dexamethasone sodium phosphate 5.26 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11



Effecten van toewijzing aan DEXAMETHASON op mortaliteit na 28 dagen, naar respiratoire ondersteuning ontvangen bij randomisatie en geschiedenis van een chronische ziekte³.



³ (bron: 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>)

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2020	Authorisation	Disk: JW090740	Rev. 9.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	----------------	----------	--------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 4 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 107717	
Dexamethasone sodium phosphate 5.26 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Dexamethason is voor ongeveer 50% gebonden aan plasma eiwitten. Dexamethason wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd en via de urine en faeces uitgescheiden. Dexamethason passeert de placenta en kleine hoeveelheden van het middel komen voor in de moedermelk.

De biologische halfwaardetijd van dexamethason is lang (36 - 72 uur) in vergelijking met de korte halfwaardetijd van hydrocortison en cortison (8 - 12 uur) en de middellange biologische halfwaardetijd van prednison, prednisolon, methylprednisolon en triamcinolon (12 - 36 uur).

Vanwege de lange biologische halfwaardetijd is dexamethason speciaal geschikt in gevallen waarin een continue glucocorticoïde werking is gewenst.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gespleten gehemelte is gezien in ratten, muizen, hamsters, konijnen, honden en primaten; het werd niet gezien in paarden en schapen. Soms werden de afwijkingen vergezeld door defecten aan het centraal zenuwstelsel en het hart. In primaten werd hersenschade gezien na antenatale blootstelling. Tevens wordt de intra-uteriene groei geremd. De verschijnselen werden gezien bij hoge doseringen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol (E422), benzylalcohol, natriummetabisulfaat (E223), natriumedetaat, natriumcitraat (E331), natriumhydroxide (E524), stikstof (E941), water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking. Houdbaar tot op de verpakking vermelde datum. Deze datum is vermeld na "Niet te gebruiken na" of na "Exp."

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampul, kleurloos glas met een nominaal volume van 1, 2, 3 of 5 ml: individueel verpakt en verpakt per 10, 50 en 100 ampullen in een doos. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centrafarm B.V.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2020	Authorisation	Disk: JW090740	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 4 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 107717	
Dexamethasone sodium phosphate 5.26 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 107717

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juni 2010

Datum verlenging van de vergunning: 30 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4 en 5.1: 18 november 2020

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2020	Authorisation	Disk: JW090740	Rev. 9.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------