

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 4,00 mg dexamethasonfosfaat (als dexamethasonnatriumfosfaat).

2 ml oplossing bevat 8,00 mg dexamethasonfosfaat (als dexamethasonnatriumfosfaat).

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 20 mg propyleenglycol per 1 ml – zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.6 en 4.8.

Dit geneesmiddel bevat 0,42 mg natrium per 1 ml - zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere en kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes

pH 7,5 – 8,7

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Systemisch gebruik

##### **Intraveneuze of intramusculaire toediening**

Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie is aanbevolen voor systemische toediening via intraveneuze of intramusculaire injectie wanneer orale therapie niet haalbaar of wenselijk is bij de volgende aandoeningen:

- *Hersenoedeem* als gevolg van een cerebrale tumor, neurochirurgische ingrepen, hersenabces, bacteriële meningitis
- *Posttraumatische shock* en preventie van *posttraumatisch acute respiratory distress syndrome* (ARDS, shocklong)
- *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*  
Behandeling van *coronavirus disease 2019 (COVID-19)* bij volwassen en adolescentie patiënten (12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minstens 40 kg) met een behoefte aan zuurstoftherapie.

- *Anafylactische shock* (na initiële epinefrine-injectie)
- Ernstige acute *astma-aanval*
- Initiële parenterale behandeling van uitgebreide, acute, *ernstige huidaandoeningen* zoals erythrodermie, *pemphigus vulgaris*, acuut eczeem
- Initiële parenterale behandeling van *auto-immuunziekten*, zoals systemische lupus erythematoses (in het bijzonder de viscerale vormen)
- *Actieve reumatoïde artritis* met een ernstig progressief verloop, bv. snel destructieve vormen en/of met extra-articulaire manifestaties
- Ernstige *infectieziekten* met toxische toestanden (bv. tuberculose, tyfus, brucellose) uitsluitend in combinatie met anti-infectieuze therapie
- *Palliatieve therapie* voor *kwaadaardige tumoren*
- Preventie en behandeling van *postoperatief of cytostatica-geïnduceerd braken* in het kader van anti-emetische therapie

### **Subcutane toediening**

- *Palliatieve behandeling* van kwaadaardige tumoren en preventie en behandeling van *chemotherapie-geïnduceerde misselijkheid en braken* (CINV)

Bij palliatieve zorg kan Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie subcutaan worden toegediend (zie rubriek 4.2) aan patiënten die worden behandeld met corticosteroiden voor symptomen zoals vermoeidheid, anorexie, refractaire misselijkheid en braken of als adjuvante analgesie en symptomatische behandeling van ruggenmergcompressie of verhoogde intracraniale druk als een alternatief voor de orale weg, wanneer deze laatste onaanvaardbaar of niet langer bruikbaar is.

### Lokale toediening

- Intra-articulaire injecties voor persisterende ontsteking in een of meerdere gewrichten na algemene behandeling van chronische inflammatoire gewrichtsaandoeningen, actieve artrose, acute vormen van *periarthropathia humeroscapularis*
- Infiltratiebehandeling (wanneer strikt geïndiceerd) voor niet-bacteriële tendovaginitis en bursitis, periarthropathie, insertionele tendinopathie

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

De dosis moet individueel worden bepaald afhankelijk van de ziekte, de ernst van de ziekte en op basis van de respons van de individuele patiënt op de behandeling. In het algemeen moeten relatief hoge aanvangsdoses worden gebruikt, waarbij voor de behandeling van acute ernstige aandoeningen aanzienlijk hogere doses nodig zijn dan voor chronische aandoeningen.

De volgende doseringsschema's worden aanbevolen:

### Systemisch gebruik

## Intraveneuze of intramusculaire toediening

### *Volwassenen*

- *Hersenoedeem*

Aanvankelijk 8-10 mg (tot 80 mg) i.v., vervolgens 16-24 mg (tot 48 mg)/dag i.v. gespreid over 3-4 (6) individuele doses gedurende 4-8 dagen. Langdurige toediening van Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie in lagere doses kan noodzakelijk zijn tijdens bestraling en als onderdeel van de conservatieve behandeling van inoperabele hersentumoren.

Hersenoedeem veroorzaakt door bacteriële meningitis: 0,15 mg/kg lichaamsgewicht om de 6 uur gedurende 4 dagen.

- *Posttraumatische shock en preventie van posttraumatische ARDS*

Aanvankelijk 40-100 mg i.v. met herhaling na 12u. Anders 16-40 mg om de 6 uur gedurende 2-3 dagen.

- *Behandeling van COVID-19*

6 mg i.v. eenmaal per dag gedurende maximaal 10 dagen. De duur van de behandeling moet worden afgestemd op de klinische respons en de individuele behoeften van de patiënt. Ouderen, nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie - aanpassing van de dosis is niet nodig.

- *Anafylactische shock*

40-100 mg i.v. na een initiële intraveneuze epinefrine-injectie. De dosis kan waar nodig herhaald worden.

- *Ernstige acute astma-aanval*

8-20 mg i.v. zo spoedig mogelijk. Waar nodig kan de injectie worden herhaald met een dosering van 8 mg om de 4 uur. Daarnaast kan ook intraveneus aminofylline worden toegediend.

- *Acute huidziekten*

Dagelijkse doses van 8-40 mg i.v., in individuele gevallen tot 100 mg, gevolgd door orale behandeling in afnemende doseringen.

- *Actieve fasen van systemische reumatische aandoeningen zoals systemische lupus erythematoses*

Dagelijkse doses van 6-16 mg.

- *Actieve reumatoïde artritis met een ernstig progressief verloop*

Dagelijkse doses van 12-16 mg voor de behandeling van snel progressieve ziekte. Dagelijkse doses van 6-12 mg zijn aangewezen bij extra-articulaire manifestaties.

- *Ernstige infectieziekten met toxische toestanden (bv. tuberculose, tyfus) uitsluitend in combinatie met anti-infectieuze therapie*

Dagelijkse doses van 4-20 mg i.v. In individuele gevallen (bv. tyfus) aanvankelijk tot 200 mg.

- *Palliatieve therapie voor kwaadaardige tumoren*  
Aanvankelijk 8-16 mg/dag, voor langdurige behandeling 4-12 mg/dag.
- *Preventie en behandeling van cytostatica-geïnduceerd braken in het kader van antiemetische therapie*  
10-20 mg i.v. voor de start van de chemotherapie, vervolgens, waar nodig, 4-8 mg 2 tot 3 keer per dag gedurende 1-3 dagen (matig emetogene therapie) of gedurende maximaal 6 dagen (hoog emetogene chemotherapie).
- *Preventie en behandeling van postoperatief braken*  
Individuele dosis van 8-20 mg i.v. vóór de start van de ingreep.

### **Subcutane toediening**

- *Palliatieve behandeling van kwaadaardige tumoren en preventie en behandeling van chemotherapie-geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV)*

Bij palliatieve zorg kan Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie subcutaan worden toegediend via injectie of continu subcutaan infuus (CSCI). De dosering varieert meestal tussen 4,8 mg en 19,3 mg toegediend over 24 uur, rekening houdend met de plaatselijke klinische voorschriften. De dosering dient getitreerd te worden op basis van de respons.

### *Pediatrische patiënten*

- *Hersenoedeem als gevolg van bacteriële meningitis*  
0,4 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur gedurende 2 dagen bij kinderen, te beginnen voor de eerste antibiotica-toediening.
- *Posttraumatische shock en preventie van posttraumatische ARDS*  
Aanvankelijk 40 mg i.v. bij kinderen en herhaald na 12u.
- *Behandeling van COVID-19*  
Bij adolescenten van 12 jaar en ouder is het aanbevolen eenmaal daags 6 mg/dosis i.v. toe te dienen gedurende 10 dagen.  
De duur van de behandeling moet worden afgestemd op de klinische respons en de individuele behoeften van de patiënt.
- *Anafylactische shock*  
40 mg i.v. bij kinderen na een aanvankelijke intraveneuze epinefrine-injectie, de dosis kan waar nodig herhaald worden.
- *Ernstige acute astma-aanval*  
0,15-0,3 mg/kg lichaamsgewicht i.v. of 1,2 mg/kg lichaamsgewicht toegediend als bolus, vervolgens 0,3 mg/kg om de 4-6 uur. Daarnaast kan ook intraveneus aminofylline worden toegediend.
- *Preventie en behandeling van postoperatief braken*  
0,15-0,5 mg/kg lichaamsgewicht bij kinderen ouder dan 2 jaar met een maximum dosis van 16 mg.

Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie is in het algemeen niet aanbevolen voor gebruik bij preterme of voldragen pasgeborenen (zie rubrieken 2 en 4.4).

Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie bevat propyleenglycol (20 mg per ml) en moet daarom met **voorzichtigheid** worden gebruikt bij zuigelingen en kinderen jonger dan 5 jaar, vooral als hoge doses nodig zijn of een langdurige behandeling wordt overwogen (zie rubrieken 2 en 4.4).

### Lokaal gebruik

De gebruikelijke aanbevolen dosis voor lokale infiltratie of intra-articulaire toediening bedraagt 4-8 mg. Voor een klein gewricht is meestal een lagere dosis van 2 mg vereist.

### Gebruik bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

Vanwege het propyleenglycolgehalte van het product moeten patiënten met lever- of nierinsufficiëntie medisch worden opgevolgd (zie rubrieken 2 en 4.4).

In geval van hypothyreoïdie of levercirrose kunnen relatief lage doses volstaan of kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn.

### Wijze van toediening

De duur van de toediening is afhankelijk van de indicatie.

Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie kan zonder mengen of verdunning worden toegediend.

Intraveneuze, intramusculaire, intra-articulaire injectie of infiltratie.

Als alternatief kan Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie zonder verlies van werkzaamheid worden toegevoegd aan natriumchloride 0,9 %, glucose 5 % of Ringer-oplossing en via een intraveneus infuus worden toegediend:

- continu of intermitterend of via een infuuslang bij volwassenen
- gedurende 15-20 minuten bij kinderen.

In de palliatieve zorg kan Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie verdund worden met natriumchloride 0,9 % oplossing en toegediend worden via continu subcutaan infuus (CSCI).

Na bereiding moet het mengsel binnen 24 uur worden gebruikt en de gebruikelijke aseptische technieken voor injecties moeten in acht worden genomen.

*Intra-articulair injectie* moet onder strikt aseptische omstandigheden gebeuren. Een enkele intra-articulaire injectie is meestal voldoende om de symptomen met succes te verlichten. Indien een herhaling van de injectie nodig wordt geacht, mag deze niet eerder dan 3-4 weken later worden gegeven. Per gewricht mogen niet meer dan 3-4 injecties worden toegediend. Na elke opeenvolgende injectie is een medisch onderzoek van het gewricht aangewezen.

*Lokale infiltratie* moet onder strikt aseptische omstandigheden worden uitgevoerd in het gebied van de hevigste pijn of ter hoogte van de peesaanhechtingen. Er moet op gelet worden de injectie niet rechtstreeks in de pees te geven. Toediening met korte tussenpozen moet worden vermeden.

Indien hoge doses nodig zijn voor een eenmalige behandeling, dient het gebruik van geneesmiddelen die dexamethason met een hogere sterkte/volume bevatten, te worden overwogen.

Voor instructies over de verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### 4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- voor lokale intra-artculaire injectie: infectie binnen het gewricht of in de onmiddellijke omgeving van het te behandelen gewricht, bacteriële artritis, instabiele gewrichten, bloedingsstoornissen (spontaan of ten gevolge van anticoagulantia), peri-articulaire calcificatie, avasculaire botnecrose, peesruptuur, Charcot-gewricht.
- voor lokale infiltratietherapie: infectie op de toedieningsplaats die nog niet wordt behandeld met anti-infectieuze therapie.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

*Bij individuele patiënten zijn na toediening van Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie ernstige anafylactische reacties waargenomen, met cardiovasculaire collaps, hartstilstand, hartritmestoornissen, bronchospasmen, en/of een daling of stijging van de bloeddruk.*

Als gevolg van immunosuppressie kan behandeling met Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie leiden tot een verhoogd risico op bacteriële, virale, parasitaire, opportunistische en schimmelinfecties. Symptomen van een bestaande of zich ontwikkelende infectie kunnen worden gemaskeerd, waardoor de diagnose wordt bemoeilijkt. Latente infecties, zoals tuberculose of hepatitis B, kunnen worden gereactiveerd.

Indien tijdens de behandeling met Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie ongewoon stressvolle situaties of lichamelijke belasting optreden (trauma, chirurgische ingreep, bevalling, enz.) kan een tijdelijke verhoging van de dosis noodzakelijk zijn.

Systemische corticosteroïden mogen niet worden gestaakt bij patiënten die reeds om andere redenen met systemische (orale) corticosteroïden worden behandeld (bv. patiënten met chronisch obstructieve longziekte), maar die niet moeten worden behandeld met zuurstoftherapie.

#### Bijzondere voorzorgen:

Bij de volgende ziekten mag behandeling met Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie alleen worden overwogen indien strikt noodzakelijk en met aanvullende gerichte anti-infectieuze therapie,

- acute virale infecties (hepatitis B, herpes zoster, herpes simplex, waterpokken, herpes keratitis)
- chronische actieve hepatitis (HBsAg-positief)
- ongeveer 8 weken voor en tot 2 weken na immunisaties met levende vaccins
- systemische schimmelinfecties
- parasitaire aandoeningen (bv. nematoden)

- patiënten met vermoede of bevestigde strongyloidiasis (draadworminfectie): glucocorticoïden kunnen in deze gevallen tot activering en grootschalige parasitaire vermenigvuldiging leiden
- poliomyelitis
- lymfadenitis na BCG-vaccinatie
- acute en chronische bacteriële infecties
- medische voorgeschiedenis van tuberculose: het middel mag alleen samen met tuberculostatica worden gebruikt

Bij de volgende ziekten mag behandeling met Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie alleen worden overwogen indien strikt noodzakelijk en met aanvullende specifieke therapie:

- gastro-intestinale ulcera
- osteoporose
- ernstige hartinsufficiëntie
- slecht/onvoldoende gecontroleerde hypertensie
- slecht/onvoldoende gecontroleerde diabetes mellitus
- psychiatrische aandoeningen (inclusief voorgeschiedenis van de aandoening), waaronder suïcidale neigingen; neurologische of psychiatrische controle is aanbevolen
- open- en gesloten-kamerhoek glaucoom; oftalmologische monitoring en concomitante anti-glaucoombehandeling zijn aanbevolen
- cornea ulcus en verwondingen van de cornea; oftalmologische monitoring en gelijktijdige behandeling zijn aanbevolen

### Visuele stoornissen

Bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden kunnen gezichtsstoornissen optreden. Indien een patiënt symptomen vertoont zoals wazig zicht of andere visuele stoornissen, moet worden overwogen hem of haar te verwijzen naar een oogarts om de mogelijke oorzaken te onderzoeken. Deze omvatten cataract, glaucoom of zeldzame ziekten, zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSC), die zijn gemeld na het gebruik van systemische of topicale corticosteroïden.

Vanwege een risico op darmperforatie mag Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie alleen worden gebruikt indien strikt noodzakelijk en moet een zorgvuldige opvolging worden verzekerd bij de volgende gelijktijdige aandoeningen:

- ernstige colitis ulcerosa met een risico op perforatie, eventueel ook in afwezigheid van peritoneale irritatie
- diverticulitis
- entero-anastomosen (onmiddellijk postoperatief)

### Feochromocytoomcrisis

Feochromocytoomcrisis, wat dodelijk kan zijn, is gemeld na toediening van systemische corticosteroïden. Corticosteroïden mogen alleen worden toegediend aan patiënten met vermoedelijke of geconstateerde feochromocytoom na een passende risico-batenanalyse.

Bij patiënten die met hoge doses glucocorticoïden worden behandeld kunnen tekenen van peritoneale irritatie na gastro-intestinale perforatie afwezig zijn.

Tijdens de behandeling met Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie dient bij diabetespatiënten rekening te worden gehouden met een verhoogde behoefte aan insuline of orale antidiabetica.

Regelmatige bloeddrukmetingen zijn noodzakelijk tijdens de behandeling met Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie, in het bijzonder bij gebruik van hoge doses en bij patiënten met een slecht gecontroleerde hypertensie.

Patiënten met ernstige hartinsufficiëntie moeten zorgvuldig worden opgevolgd wegens een risico op verslechtering.

Bij gebruik van hoge doses dexamethason bestaat een risico op bradycardie.

Ook ernstige anafylactische reacties kunnen optreden.

Het risico van peesgerelateerde klachten, tendinitis en peesrupturen is verhoogd wanneer fluorochinolon en glucocorticoïden samen worden toegediend.

Reeds bestaande *myasthenia gravis* kan tijdens de behandeling met Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie verslechteren.

Immunisaties met geïnactiveerde (dode) vaccins kunnen in principe worden toegepast. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat de immuunrespons en daarmee het succes van de immunisatie minder goed kan zijn bij gebruik van hogere doses corticosteroïden.

Indien hoge doses corticosteroïden worden gebruikt, moet een voldoende kaliuminname worden verzekerd en kan het nodig zijn de natriuminname via de voeding te beperken. De serumkaliumspiegel moet worden gemonitord.

Gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder producten die cobicistat bevatten, zal naar verwachting het risico op systemische bijwerkingen verhogen. De combinatie moet worden vermeden tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico van de systemische bijwerkingen van corticosteroïden. In dat geval moeten patiënten worden opgevolgd voor systemische bijwerkingen van corticosteroïden.

Het abrupt staken van de toediening van Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie na een gebruik van ongeveer 10 dagen kan leiden tot verergering of terugkeer van de onderliggende ziekte en tot het optreden van acute bijnierinsufficiëntie/corticosteroïden-onttrekkingssyndroom. Daarom moet bij een verwacht staken van de behandeling de dosis langzaam worden verminderd.

Sommige virale aandoeningen zoals waterpokken of mazelen kunnen een bijzonder ernstig verloop vertonen bij patiënten die met glucocorticoïden worden behandeld. Patiënten bij wie het immuunsysteem onderdrukt is en zonder duidelijke voorgeschiedenis van waterpokken of mazelen lopen een bijzonder risico. Indien deze patiënten tijdens de behandeling met Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie in contact komen met personen met mazelen of waterpokken, dient zo nodig een preventieve behandeling te worden gestart.

Tijdens de postmarketing-surveillance is tumorlysisyndroom (TLS) gemeld bij patiënten met hematologische maligniteiten na gebruik van dexamethason alleen of in combinatie met andere chemotherapeutica. Patiënten met een hoog risico op TLS, zoals patiënten met een hoge proliferatiegraad, een hoge tumorlast en een grote gevoeligheid voor cytotoxica, moeten nauwlettend worden opgevolgd en gepaste voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen.

Bij intraveneuze toediening dient de injectie langzaam te worden toegediend over een tijdsspanne van 2-3 minuten. Na een te snelle toediening kunnen korte en in wezen



onschadelijke bijwerkingen optreden in de vorm van onaangename tintelingen of paresthesieën, die tot 3 minuten kunnen aanhouden.

Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie is uitsluitend bestemd voor kortdurend gebruik. Bij langdurige toediening van dit geneesmiddel moeten verdere waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen/overwogen zoals voor geneesmiddelen die glucocorticoïden bevatten voor langdurig gebruik.

Na lokale toediening moet rekening worden gehouden met mogelijke systemische bijwerkingen en interacties.

Intra-articulaire toediening van glucocorticoïden verhoogt het risico op gewrichtsinfecties. Langdurig en herhaald gebruik van glucocorticoïden in gewichtdragende gewrichten kan leiden tot een verergering van slijtageletsels door mogelijke overbelasting van het gewricht na vermindering van pijn of andere symptomen.

### Kinderen en jongeren

In de groeifase van kinderen dient de baten-risicoverhouding van therapie met Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie zorgvuldig te worden overwogen.

### *Premature neonaten*

De beschikbare gegevens wijzen op bijwerkingen op de neurologische ontwikkeling op lange termijn na vroege behandeling (< 96 uur) van premature zuigelingen met chronische longziekte met een startdosis van 0,25 mg/kg tweemaal daags.

### *Hypertrofische cardiomyopathie*

Hypertrofische cardiomyopathie werd gemeld na systemische toediening van corticosteroiden, waaronder dexamethason aan premature zuigelingen. In de meeste gemelde gevallen was dit reversibel na het stopzetten van de behandeling. Bij preterme zuigelingen die worden behandeld met systemische dexamethason moeten een diagnostische evaluatie en controle van de hartfunctie en -structuur worden uitgevoerd (rubriek 4.8).

### *Propyleenglycolgehalte*

Wegens het propyleenglycolgehalte van het product (20 mg per ml) is voorzichtigheid geboden wanneer hoge doses Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie worden gebruikt bij zuigelingen en kinderen jonger dan 5 jaar en/of gedurende langere tijd (zie rubrieken 2 en 4.2). De volgende pediatrie populaties lopen in het bijzonder risico op het ontwikkelen van propyleenglycoltoxiciteit:

- *Neonaten (pasgeborenen jonger dan 4 weken)*

Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie is niet aangewezen voor gebruik bij preterme of voldragen neonaten. Na een zorgvuldige individuele afweging kan het product echter worden overwogen voor een neonaat indien de voordelen van het gebruik van het product volgens de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg/naar het oordeel van een voorschrijver groter zijn dan de mogelijke risico's.

Wanneer doses hoger dan 0,05 ml/kg/dag Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie nodig zijn bij neonaten, kan de overeenkomstige dosis propyleenglycol de veiligheidsdrempel van **1mg/kg/dag** overschrijden. Overschrijding van deze veiligheidsdrempel bij neonaten kan ernstige bijwerkingen veroorzaken bij gelijktijdige toediening van een substraat voor alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, vooral wanneer ook

andere geneesmiddelen toegediend worden die propyleenglycol of alcohol bevatten. Nauwlettend medisch toezicht op tekenen van toxiciteit is noodzakelijk.

- *Zuigelingen (kinderen ouder dan 4 weken) en kinderen jonger dan 5 jaar*

Wanneer doses hoger dan 2,5 ml/kg/dag Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie vereist zijn, kan de overeenkomstige dosis propyleenglycol de veiligheidsdrempel van **50mg/kg/dag** overschrijden. Gelijktijdige toediening van propyleenglycol in doses van 50 mg/kg/dag en hoger met een substraat voor alcoholdehydrogenase (zoals ethanol) kan ernstige bijwerkingen veroorzaken bij **zuigelingen en kinderen jonger dan 5 jaar**, vooral als zij ook nog andere geneesmiddelen krijgen die propyleenglycol of alcohol bevatten. Bijgevolg dient Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie bij deze populatie met voorzichtigheid te worden gebruikt.

In de groeifase van kinderen dient de baten-risicoverhouding van een behandeling met Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie zorgvuldig te worden overwogen.

#### Ouderen

Aangezien oudere patiënten een groter risico lopen op osteoporose, dient de baten-risicoverhouding van de therapie met Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie zorgvuldig te worden afgewogen.

#### Lever- en nierinsufficiëntie

Wegens het propyleenglycolgehalte van het product moeten patiënten met nier- of leverinsufficiëntie regelmatig medisch opgevolgd worden, omdat verschillende aan propyleenglycol te wijten bijwerkingen zijn gemeld, zoals nierdisfunctie (acute tubulaire necrose), acuut nierfalen en leverdisfunctie (zie rubrieken 2 en 4.2). Deze patiënten mogen niet blootgesteld worden aan meer dan **50 mg/kg** propyleenglycol per dag. Dit stemt overeen met 2,5 ml/kg/dag Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat maximaal 1,9 mmol (43 mg) natrium per maximale eenmalige dosis van het geneesmiddel (350 mg voor een persoon met een lichaamsgewicht van 70 kg), overeenkomend met 2,15 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er bestaat een verhoogd risico op gastro-intestinale ulcera en bloedingen bij gebruik met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs), salicylaten, en indometacine.

De halfwaardetijd van glucocorticoïden kan worden verlengd bij gebruik met oestrogenen (bv. ovulatierepressoren), waardoor het corticoïde effect kan worden versterkt.

CYP3A4-inducerende geneesmiddelen, zoals fenytoïne, barbituraten, carbamazepine, primidon, rifampicine, kunnen de metabole klaring van corticosteroïden versterken, wat resulteert in verlaagde bloedspiegels en verminderde fysiologische activiteit. Mogelijk moet de dosis worden aangepast.

CYP3A4-remmers (waaronder ketoconazol, itraconazol en cobicistat) kunnen de dexamethasonklaring verminderen, wat kan leiden tot een verhoogd effect en bijniersuppressie/symptoom van Cushing. De combinatie moet worden vermeden, tenzij het

voordeel opweegt tegen het verhoogde risico van systemische corticosteroïde bijwerkingen. In dat geval moeten patiënten worden opgevolgd voor systemische effecten van corticosteroïden.

Efedrine kan het glucocorticoïdenmetabolisme versnellen en zo het effect van glucocorticoïden verminderen.

Gelijktijdige behandeling met angiotensine-converting enzym (ACE)-remmers kan het risico op gewijzigde bloedtellingen vergroten.

Corticosteroïden kunnen het optreden van digoxine (hartglycosiden)-intoxicatie bespoedigen door hun effect op de elektrolytenbalans (kaliumtekort).

Bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden met niet-kaliumsparende diuretica of laxantia moeten patiënten nauwgezet worden opgevolgd voor het ontstaan van hypokaliëmie als gevolg van een verhoogde kaliumexcretie.

De werkzaamheid van cumarine-anticoagulantia kan worden beïnvloed door gelijktijdige behandeling met corticosteroïden. De protrombinetijd moet regelmatig gemeten worden bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroïden en cumarine-anticoagulantia behandeld worden om spontane bloedingen te voorkomen. Bij gelijktijdig gebruik moet mogelijk de dosering van het anticoagulans aangepast worden.

De gewenste effecten van hypoglykemische middelen (waaronder insuline) worden door corticosteroïden tegengegaan.

Bij gelijktijdig gebruik van glucocorticoïden met atropine of andere anticholinergica kan de intra-oculaire druk stijgen.

Langdurige spierverslapping kan optreden bij gelijktijdig gebruik van niet-depolariserende spierrelaxantia en glucocorticoïden.

Corticosteroïden kunnen de praziquantelspiegels in het bloed verlagen.

Er is een verhoogd risico op myopathieën en cardiomyopathieën wanneer dexamethason gelijktijdig wordt gebruikt met chloroquine, hydroxychloroquine en mefloquine.

Na toediening van protireline kan de stijging van het schildklierstimulerend hormoon (TSH) minder groot zijn.

Bij gelijktijdige toediening met andere immunosuppressiva is de vatbaarheid voor infecties verhoogd en kan een mogelijke verergering of manifestatie van latente infecties optreden. Bovendien ligt in combinatie met cyclosporine de cyclosporinespiegel in het bloed hoger en is er ook een toegenomen risico op epileptische aanvallen.

Gelijktijdig gebruik met fluorochinolonen kan het risico op peesgerelateerde klachten verhogen.

Huidreacties bij allergietesten kunnen onderdrukt zijn.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Dexamethason passeert de placenta.

Tijdens de zwangerschap, vooral in het eerste trimester, mag het gebruik van dexamethason alleen worden overwogen na een zorgvuldige risico-batenanalyse. Corticosteroiden mogen alleen worden voorgeschreven als de voordelen voor moeder en kind opwegen tegen de risico's.

Bij langdurige of herhaalde toediening tijdens de zwangerschap kunnen corticosteroiden het risico op intra-uteriene groeivertraging verhogen.

Uit onderzoek is gebleken dat er een verhoogd risico bestaat op neonatale hypoglykemie na prenatale toediening van een korte kuur corticosteroiden, waaronder dexamethason, aan vrouwen die risico lopen op late vroeggeboorte.

Toediening van corticosteroiden aan drachtige dieren kan leiden tot foetale ontwikkelingsstoornissen, waaronder schisis, intra-uteriene groeivertraging en effecten op de hersengroei en -ontwikkeling. Er zijn geen aanwijzingen dat corticosteroiden leiden tot een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen zoals schisis bij de mens (zie rubriek 5.3).

Bij gebruik van glucocorticoïden aan het einde van de zwangerschap, loopt de foetus het risico op bijnierschorsatrofie. Hierdoor is het mogelijk dat de neonat substitutietherapie moet ontvangen waarvan de dosis geleidelijk moet worden afgebouwd.

Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie bevat propyleenglycol. Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol schadelijk is voor de voortplanting of de ontwikkeling bij dieren of mensen, kan het de foetus bereiken. Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie dient met voorzichtigheid te worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Er moet een zorgvuldige, individuele afweging van de mogelijke voordelen en bijbehorende risico's verbonden aan een steroïdenbehandeling en de toediening van propyleenglycol gemaakt worden.

### Borstvoeding

Dexamethason wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn nooit schadelijke effecten voor de zuigeling gerapporteerd.

Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven en alleen wanneer strikt noodzakelijk. Er moet een zorgvuldige, individuele afweging van de mogelijke voordelen en de risico's verbonden aan de behandeling gemaakt worden.

Indien hogere doses nodig zijn voor de behandeling van een ziekte, moet de borstvoeding worden gestaakt.

Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie bevat propyleenglycol. Ook deze stof is aangetroffen in moedermelk. Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol schadelijk is voor de voortplanting of de ontwikkeling van dieren of mensen, moet Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie voorzichtig worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven. Er moet een zorgvuldige, individuele afweging van de mogelijke

voordelen en de risico's verbonden aan een steroïdenbehandeling en de toediening van propyleenglycol gemaakt worden.

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

Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hetzelfde geldt voor werkzaamheden in een risicovolle omgeving.

#### 4.8 Bijwerkingen

Aan een kortdurende behandeling met dexamethason is een beperkt risico op bijwerkingen verbonden. Bij kortdurende parenterale therapie en bij hoge parenterale doses moet echter rekening worden gehouden met het risico op elektrolytstoornissen, oedeem, mogelijke bloeddrukstijging, hartinsufficiëntie, hartritmestoornissen of epileptische aanvallen, en moet ook worden geanticipeerd op klinische manifestaties van infectie. Artsen moeten alert zijn op de mogelijkheid van een verminderde glucosetolerantie en gastro-intestinale ulcera. Deze zijn vaak het gevolg van stress en kunnen tijdens een corticosteroïdenbehandeling relatief asymptomatisch blijven.

De incidentie van voorspelbare bijwerkingen, waaronder suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, hangt samen met de relatieve sterkte van het geneesmiddel, de dosering, het toedieningstijdstip en de behandelingsduur (zie rubriek 4.4).

De frequentie van bijwerkingen is weergegeven volgens de volgende afspraken:

Zeerv vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100 < 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000 < 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000 < 1/1.000$ )

Zeerv zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Maskeren van infecties, manifestatie, exacerbatie of reactivatie van virale infecties, schimmelinfecties, bacteriële, parasitaire en opportunistische infecties, activatie van strongyloidiasis (zie rubriek 4.4).
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Matige leukocytose, lymfopenie, eosinopenie, polycythemie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties (bv. medicatie gebonden exantheem), ernstige anafylactische reacties, zoals hartritmestoornissen, bronchospasmen, hypertensie of hypotensie, cardiovasculaire collaps, hartstilstand, onderdrukking van het immuunsysteem.

Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Syndroom van Cushing (typische symptomen: <i>moonface</i> , vetopstapeling ter hoogte van de buik en roodheid in het gezicht), bijniersuppressie (zie rubriek 4.4).
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Natriumretentie met oedeem, verhoogd kaliumverlies (opletten voor hartritmestoornissen), gewichtstoename, verminderde glucosetolerantie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie, toegenomen eetlust.
Psychische stoornissen	Niet bekend	Depressie, irritatie, euforie, verhoogde drift, psychosen, manie, hallucinaties, emotionele labiliteit, angstgevoelens, slaapstoornissen, suïcidale neigingen.
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Pseudotumour cerebri, manifestaties van latente epilepsie, verhoogd risico op epileptische aanval bij manifeste epilepsie.
Oogaandoeningen	Niet bekend	Cataract, in het bijzonder met achterste subcapsulair cataract, glaucoom, verslechtering van de symptomen van cornea ulcus, verhoogd risico op virale, schimmel- en bacteriële ooginfecties, verslechtering van bacteriële keratitis, ptose, mydriase, chemose, iatrogene perforatie van de sclera, chorioretinopathie. In zeldzame gevallen, reversibele exophthalmus. Wazig zicht (zie ook rubriek 4.4).
Hartaandoeningen	Niet bekend	Hypertrofische cardiomyopathie bij premature zuigelingen (zie rubriek 4.4).
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Hypertensie, verhoogd risico op arteriosclerose en trombose, vasculitis (ook als onttrekkingssyndroom na langdurige therapie), verhoogde capillaire kwetsbaarheid.
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	Gastro-intestinale ulcera, gastro-intestinale bloedingen, pancreatitis, maagklachten.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Striae rubrae, atrofie, teleangiëctasieën, petechiën, ecchymosen, hypertrichose, steroïde acne, rosacea-achtige (periorale) dermatitis, gewijzigde huidpigmentatie.
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Niet bekend	Myopathie, spieratrofie en -zwakte, steroïde myopathie, osteoporose (dosisafhankelijk ook mogelijk na een korte behandeling), aseptische botnecrose, peesgerelateerde klachten, tendinitis, peesruptuur, epidurale lipomatose, groeiremming bij kinderen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Gestoorde excretie van de geslachtshormonen (met als gevolg onregelmatige menstruatie tot en met amenorroe, hirsutisme, impotentie).
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Vertraagde wondheling

Lokaal gebruik:

Plaatselijke irritatie en intolerantie zijn mogelijk (gevoel van warmte, relatief aanhoudende pijn). Huidatrofie en atrofie van het subcutane weefsel op de injectieplaats kan niet worden uitgesloten bij niet precieze injectie in de gewrichtsholte.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### *Symptomen*

Acute intoxicatie met dexamethason is nooit gerapporteerd. In geval van chronische overdosering zijn versterkte bijwerkingen (zie rubriek 4.8) te verwachten, vooral met een effect op het endocrien stelsel, het metabolisme en de elektrolytenbalans.

Een antidotum is niet beschikbaar. Behandeling is waarschijnlijk niet geïndiceerd voor reacties als gevolg van chronische vergiftiging, tenzij de patiënt een aandoening heeft waardoor hij of zij ongewoon vatbaar zou zijn voor de bijwerkingen verbonden aan corticosteroiden. In dergelijk geval moet zo nodig een symptomatische behandeling worden ingesteld.

Anafylactische en overgevoeligheidsreacties kunnen worden behandeld met adrenaline, kunstmatige positieve drukbeademing en aminofylline.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: glucocorticoïden, ATC-code: H02AB02

#### Farmacodynamische eigenschappen

Dexamethason is een glucocorticoïd met één fluoratoom en met uitgesproken anti-allergische, antiflogistische en membraanstabilerende eigenschappen en een werking op het koolhydraat-, eiwit- en vetmetabolisme.

Dexamethason bezit de werking en effecten van andere glucocorticoïden en is één van de meest werkzame middelen in zijn klasse.

De glucocorticoïde activiteit van dexamethason is ongeveer 7,5 sterker dan die van prednisolon en prednison, en de activiteit is 30 maal krachtiger dan die van hydrocortison. Mineralocorticoïde activiteit ontbreekt.

De biologische werking van glucocorticoïden zoals dexamethason komt voort uit de activering van de transcriptie van corticosteroid-gevoelige genen.

De anti-inflammatoire, immunosuppressieve en groeiremmende effecten worden onder meer bewerkstelligd door een gedaalde aanmaak, afgifte en activiteit van ontstekingsmediatoren en door remming van de specifieke functies en migratie van ontstekingscellen. Bovendien wordt het effect van gesensibiliseerde T-lymfocyten en macrofagen op doelcellen door corticosteroiden mogelijk verhinderd.

Indien een langdurige corticoïdenbehandeling noodzakelijk is, moet rekening worden gehouden met de mogelijke inductie van voorbijgaande bijnierinsufficiëntie. De onderdrukbaarheid van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras is ook afhankelijk van individuele factoren.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid – COVID-19

#### Klinische werkzaamheid

De RECOVERY studie (gerandomiseerde studie van COVID-19 therapie)<sup>1</sup> is een door onderzoekers geïnitieerde, individueel gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label, adaptieve platformstudie ter evaluatie van de effecten van mogelijke behandelingen bij patiënten die zijn opgenomen in het ziekenhuis met COVID-19.

De studie werd uitgevoerd in 176 ziekenhuizen in het Verenigd Koninkrijk.

6.425 patiënten werden gerandomiseerd naar een behandeling met dexamethason (2.104 patiënten) of standaardzorg alleen (4.321 patiënten). De diagnose SARS-CoV-2-infectie was bij 89 % van de patiënten bevestigd door laboratoriumonderzoek.

Bij randomisatie kreeg 16 % van de patiënten invasieve kunstmatige beademing of extracorporale membraanoxygenatie, 60 % kreeg alleen zuurstof (invasief of niet-invasief) en 24 % kreeg geen van beide.

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

#### **Primair eindpunt**

De mortaliteit na 28 dagen lag significant lager in de dexamethasonarm vs. de standaardzorgarm, met overlijden gemeld bij 482 van 2.104 patiënten (22,9 %) en bij 1.110 van 4.321 patiënten (25,7 %) respectievelijk (mortaliteitsratio, 0,83; 95 % betrouwbaarheidsinterval [BI], 0,75 tot 0,93;  $P < 0,001$ ).

In de dexamethasonarm lag de incidentie van overlijden lager vs. de standaardzorgarm bij patiënten die invasieve kunstmatige beademing kregen (29,3 % vs. 41,4 %; mortaliteitspercentage, 0,64; 95 % BI, 0,51 tot 0,81) en bij patiënten met niet-invasieve zuurstoftherapie (23,3 % vs. 26,2 %; mortaliteitspercentage, 0,82; 95 % BI, 0,72 tot 0,94).

Er was geen duidelijk effect van dexamethason bij patiënten die niet kunstmatig beademd werden bij randomisatie (17,8 % vs. 14,0 %; mortaliteitspercentage, 1,19; 95 % BI, 0,91 tot 1,55).

---

<sup>1</sup> [www.recoverytrial.net](http://www.recoverytrial.net)



## Secundaire eindpunten

Patiënten in de dexamethasonarm verbleven minder lang in het ziekenhuis vs. patiënten in de standaardzorgarm (mediaan, 12 dagen vs. 13 dagen) en hadden een grotere kans om het ziekenhuis levend te verlaten binnen de 28 dagen (mortaliteitspercentage, 1,10; 95 % BI, 1,03 tot 1,17).

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

Uitkomsten	Dexamethason (N = 2.104)	Standaardzorg (N = 4.321) <i>Aantal/totaal aantal patiënten (%)</i>	Mortaliteitspercentage of risicopercentage (95 % BI)*
<b>Primaire uitkomst</b>			
Overlijden binnen 28 dagen	482/2.104 (22,9)	1.110/4.321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
<b>Secundaire uitkomsten</b>			
Ziekenhuisontslag binnen 28 dagen	1.413/2.104 (67,2)	2.745/4.321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Invasieve beademing of overlijden†	456/1.780 (25,6)	994/3.638 (27,3)	0,92 (0,84–1,01)
Invasieve beademing	102/1.780 (5,7)	285/3.638 (7,8)	0,77 (0,62–0,95)
Overlijden	387/1.780 (21,7)	827/3.638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

\* De mortaliteitspercentages zijn gecorrigeerd voor leeftijd met betrekking tot de resultaten van overlijden binnen 28 dagen en ziekenhuisontslag. Risicopercentages zijn gecorrigeerd voor leeftijd met betrekking tot het resultaat van invasieve beademing of overlijden en de subcomponenten daarvan.

† Patiënten die niet invasief beademd werden bij randomisatie zijn niet meegerekend bij deze categorie.

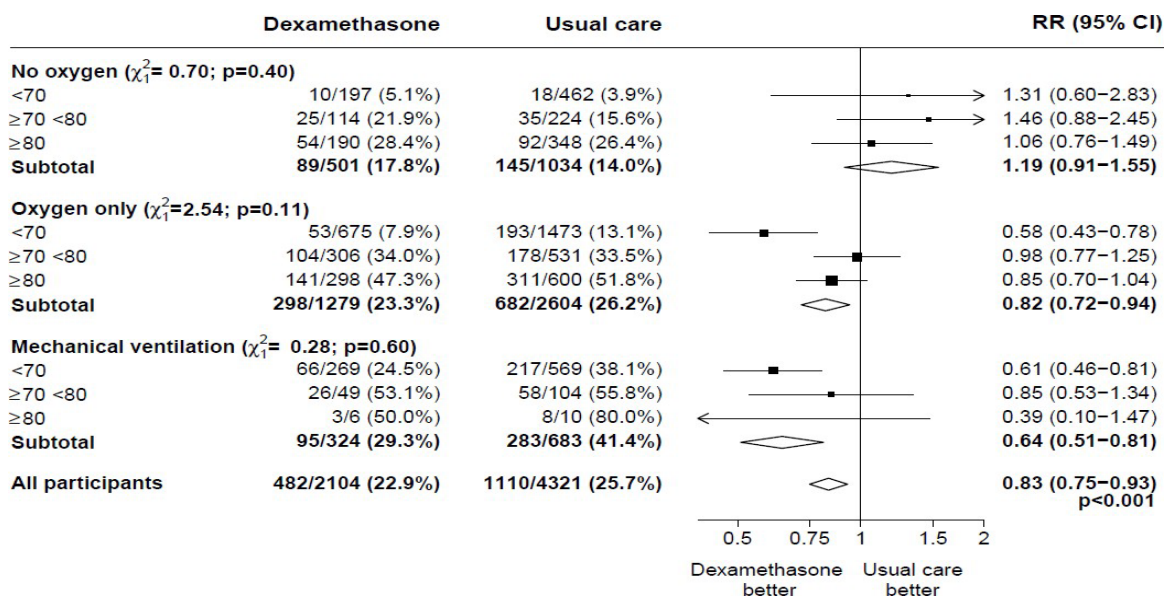
## Veiligheid

Er zijn vier gevallen van ernstige bijwerkingen (SAEs) gemeld verbonden aan de studiebehandeling: twee SAEs van hyperglykemie, één SAE van steroïd-geïnduceerde psychose en één SAE van een bloeding van het bovenste deel van de tractus digestivus. Alle bijwerkingen verdwenen.

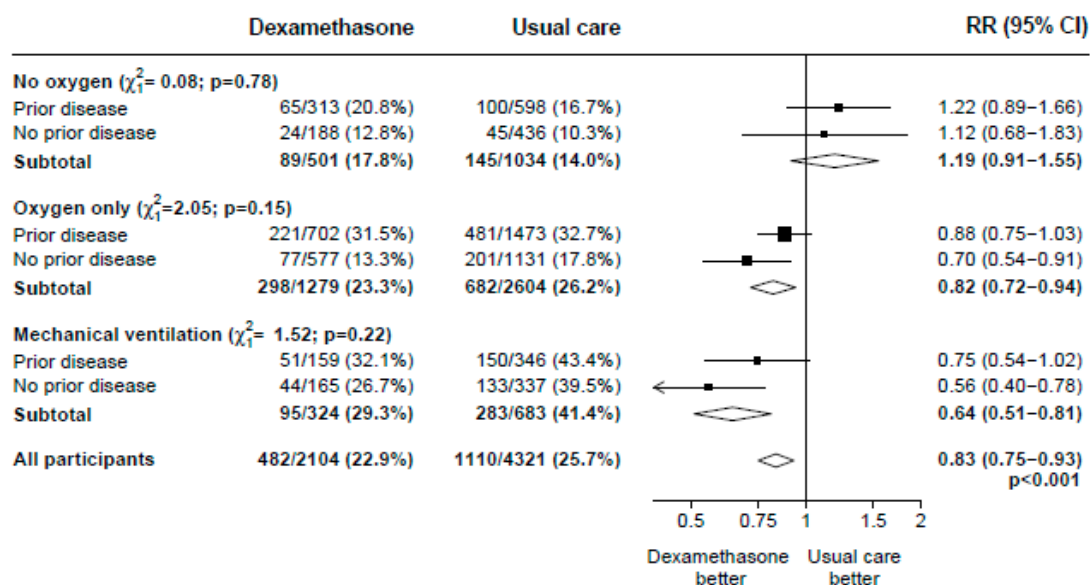
## Subgroepanalyses

*Effecten van toewijzing aan DEXAMETHASON op overlijden binnen 28 dagen, volgens leeftijd en beademing zoals toegepast bij randomisatie.*<sup>2</sup>

<sup>2 3</sup> (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>)



*Effecten van toewijzing aan DEXAMETHASON op overlijden binnen 28 dagen, volgens beademing zoals toegepast bij randomisatie en voorgeschiedenis van chronische ziekte.<sup>3</sup>*



## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Distributie

Dexamethason bindt in mindere mate aan plasma-eiwitten in vergelijking met de meeste andere corticosteroïden. De eiwitbinding wordt geschat op ongeveer 77 %. De plasma-eiwitbinding van dexamethason gebeurt dosisafhankelijk. Bij zeer hoge doses circuleert het grootste deel vrij in het bloed. Bij hypoalbuminemie neemt het aandeel ongebonden (actief) corticosteroïd toe. Na intraveneuze toediening van radioactief gemerkt dexamethason bij mensen werden de hoogste dexamethasonconcentraties gemeten in het cerebrospinaal vocht. Deze bedroegen

ongeveer 1/6 van de corresponderende plasmaconcentratie. De geschatte plasma-halfwaardetijd van dexamethason bedraagt ca. 190 minuten.

Met een biologische halfwaardetijd van meer dan 36 uur behoort dexamethason tot de zeer langwerkende glucocorticoïden. Bijgevolg kunnen continue dagelijkse doses door de langdurige werking leiden tot accumulatie en overdosering.

#### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd (serum) van dexamethason bedraagt bij volwassenen gemiddeld ongeveer 250 minuten (+ 80 minuten).

De uitscheiding gebeurt grotendeels renaal als vrij dexamethasonalcohol. Er vindt enig metabolisme plaats en de metabolieten worden eveneens grotendeels via de nieren uitgescheiden, voornamelijk als glucuronaten of sulfaten. Tot 65 % van een dosis wordt in 24 uur in de urine uitgescheiden. Stoornissen in de nierfunctie hebben geen wezenlijke invloed op de uitscheiding van dexamethason. Daarentegen wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd in geval van ernstige leveraandoeningen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Acute toxiciteit:

De LD<sub>50</sub> voor dexamethason na eenmalige orale toediening gedurende de eerste 7 dagen bedraagt bij muizen 16 g/kg lichaamsgewicht en bij ratten meer dan 3 g/kg lichaamsgewicht. Na eenmalige subcutane toediening bedraagt de LD<sub>50</sub> bij muizen meer dan 700 mg/kg lichaamsgewicht en bij ratten ca. 120 mg/kg lichaamsgewicht binnen de eerste 7 dagen. Waargenomen over een periode van 21 dagen dalen deze waarden. Dit wordt beschouwd als een gevolg van ernstige infectieziekten, als gevolg van hormoon-geïnduceerde immunosuppressie.

#### Chronische toxiciteit:

Er is geen informatie over chronische toxiciteit bij mens of dier. Corticosteroïd-geïnduceerde manifestaties van intoxicatie zijn nooit gemeld. In geval van relatief langdurige therapie met doses hoger dan 1,5 mg/dag moeten uitgesproken bijwerkingen worden verwacht (zie rubriek 4.8).

#### Mutageen en carcinogeen potentieel:

Beschikbare studieresultaten voor glucocorticoïden wijzen niet op klinisch relevante genotoxische eigenschappen.

#### Reproductietoxiciteit:

In experimentele dierstudies werd schisis waargenomen bij ratten, muizen, hamsters, konijnen, honden en primaten, maar niet bij paarden of schapen. In sommige gevallen gingen deze afwijkingen gepaard met centraal zenuwstelsel- en hartafwijkingen. Bij primaten werden na blootstelling veranderingen waargenomen in de hersenen. Daarnaast kan een vertraging van de intra-uteriene groei optreden. Deze effecten werden alle waargenomen bij toediening van hoge doseringen.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Propyleenglycol  
Dinatriumedetaat  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dexamethason is fysisch onverenigbaar met daunorubicine, doxorubicine, vancomycine, difenhydramine (met lorazepam en metoclopramide) en metaraminol (bitartraat) en mag niet gemengd worden met oplossingen die deze middelen bevatten. Het is ook onverenigbaar met doxapram en glycopyrrolaat in één injectiespuit en met ciprofloxacine, idarubicine en midazolam in Y-site injecties (1:1 mengsel).

Verenigbaarheidsgegevens van dexamethason toegediend gedurende 24 uur via continu subcutaan infuus:

- verenigbaar met metoclopramide en morfine
- mogelijk onverenigbaar met octreotide (somatostatine-analoog)
- precipitatie met de volgende stoffen: cyclizine, midazolam, haloperidol, levomepromazine.

### **6.3 Houdbaarheid**

*Ongeopende ampullen:* 2 jaar

*Geopende ampullen:* het geneesmiddel moet na de eerste opening onmiddellijk worden gebruikt.

*Verdunde oplossing:*

Chemische en fysische stabiliteit van de verdunningen bij gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C. Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en de bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaar de ampul in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Kleurloze neutrale glazen one-point-cut (OPC) ampullen type I, met een nominaal volume van 1 ml of 2 ml.

Elke verpakking bevat 5 of 10 ampullen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voor toediening van Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie via intraveneus infuus worden glucose 5 %, natriumchloride 0,9 % en Ringer-oplossing aanbevolen als verdunningsmiddelen. De precieze concentratie van dexamethason per infuuszak moet worden bepaald aan de hand van de gewenste dosis, de vochtinname van de patiënt en de vereiste druppelsnelheid.

In de palliatieve zorg kan Dexamethasonfosfaat hameln 4 mg/ml oplossing voor injectie verdund worden met natriumchloride-oplossing en toegediend worden via continu subcutaan infuus (CSCI).

De oplossing dient vóór gebruik visueel te worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen die praktisch vrij zijn van deeltjes mogen worden gebruikt.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Duitsland

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

RVG 125117

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 november 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4: 8 februari 2024.