

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dexamethason Activase 0,5 mg, tabletten

Dexamethason Activase 2 mg tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

#### **Dexamethason Activase 0,5 mg, tabletten**

Elke tablet bevat 0,5 mg dexamethason.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 72,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

#### **Dexamethason Activase 2 mg tabletten**

Elke tablet bevat 2 mg dexamethason.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 72,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet

#### **Dexamethason Activase 0,5 mg, tabletten**

Witte, ronde, platte afgeschuinde tabletten van ongeveer 6,0 mm in diameter en 2,5-2,8 mm dik, met in de ene zijde 'D' boven en '0.5' onder gedrukt en egaal op de andere zijde.

#### **Dexamethason Activase 2 mg, tabletten**

Witte, ronde, platte afgeschuinde tabletten van ongeveer 6,0 mm in diameter en 2,5-2,8 mm dik, met in de ene zijde 'D' boven en '2' onder gedrukt en egaal op de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 THERAPEUTISCHE INDICATIES

Dexamethasontabletten worden gebruikt voor de behandeling van diverse ontstekings- en auto-immuunziekten, bijv.:

**Reuma**, als pijn, stijfheid of bewegingsbeperking, vooral in de gewrichten en bijbehorende structuren, zoals spieren, slijmbeurzen, pezen, vezelweefsel;

**Collageenziekte**, als lupus erythematosus, dermatomyositis, polyarteritis nodosa, trombotische purpura en reumatoïde artritis;

**Allergieën**, als status asthmaticus, bronchiaal astma, contactdermatitis, ontstekingsprocessen van het oog en de adnexa ervan, hevige overgevoelighedsreacties op geneesmiddelen of insectensteken, anafylactische shock, dreigende allotransplantaatafstoting;

**Primaire of secundaire adrenocorticale insufficiëntie en adrenogenitale syndromen.**

Daarnaast wordt dexamethason gebruikt als aanvulling bij de controle van **hersenoedeem** (niet in gevallen waar het oedeem wordt veroorzaakt door hoofdletsel), voor behandeling van **lymfatische leukemie**, als **anti-emeticum** in antineoplastische behandelingschema's en voor palliatieve behandeling in terminale stadia van **neoplastische ziekte**.

### 4.2 DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING

#### Wijze van toediening

Glucocorticoïden kunnen via een aantal routes worden toegediend, afhankelijk van de aard van de ziekte en de aandoening van de patiënt. Gelokaliseerde therapie verdient over het algemeen de voorkeur omdat daarmee schadelijke effecten geminimaliseerd worden. Wanneer systemische toediening vereist is, verdient de orale route de voorkeur vanwege gemakkelijke dosisregeling en de variatie in behandelingschema's. Dexamethasontabletten dienen **oraal** ingenomen te worden, bij voorkeur met wat vloeistof.

#### Dosering

De **dosering van dexamethasontabletten** hangt af van de ernst van de aandoening en de respons van de patiënt. Ongewenste effecten, zoals onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) kan geminimaliseerd worden door de laagste effectieve dosis gedurende de minimale periode te gebruiken, bij voorkeur door de tablet(ten) 's ochtends en, als de ziektecontrole het toelaat, om de dag in te nemen. De kans is groter dat 's avonds toegediend systemisch dexamethason klinisch significante HPA-onderdrukking veroorzaakt.

Dosering om de dag is niet geschikt voor patiënten met vastgestelde bijnierinsufficiëntie. Frequentie controle van de patiënt is vereist om de dosis op

passende wijze te titreren tegen de ziekteactiviteit. Als er binnen enkele dagen geen gunstige respons wordt opgemerkt, is de voortzetting van glucocorticoïdentherapie ongewenst.

#### *Volwassenen*

De gebruikelijke dosis bij volwassenen is 0,5-10 mg per dag. Zodra de symptomen verminderen, dient de dosis met continue observatie van het klinisch beeld verlaagd te worden tot de laagst mogelijke dosis, of volledig afgebouwd te worden volgens onderstaand onthoudingsschema.

#### *Pediatrische patiënten*

Dexamethason dient uitsluitend met voorzichtigheid aan kinderen toegediend te worden, aangezien glucocorticoïden groeivertraging kunnen opwekken. De dagelijkse dosis dient door de arts voor elk kind individueel te worden bepaald.

#### *Langdurige therapie*

Tijdens langdurige therapie is bij eventuele tussentijds optredend(e) ziekte, trauma of chirurgische ingreep een tijdelijke verhoging van de dosering noodzakelijk.

#### **Onthouding van langdurige therapie**

Bij patiënten die gedurende meer dan 3 weken dexamethason hebben gekregen, dient de onthouding niet abrupt te zijn. Hoe de dosisverlaging moet worden uitgevoerd (afgebouwd in weken of maanden), hangt grotendeels af van of de kans groot is dat de ziekte terugkeert terwijl de dosis systemische glucocorticoïden wordt verlaagd. Daarom kan het tijdens onthouding nodig zijn de ziekteactiviteit klinisch te beoordelen. Als het onwaarschijnlijk is dat de ziekte bij onthouding terugkeert, maar er onzekerheid is over onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA), kan de dosis systemisch dexamethason snel tot fysiologische doses worden verlaagd. Zodra een dagelijkse dosis van ongeveer 1 mg dexamethason is bereikt, dient de dosisverlaging langzamer te zijn om de HPA-as te laten herstellen.

Abrupte onthouding van systemische dexamethasonbehandeling die tot 3 weken heeft geduurd is passend als het als onwaarschijnlijk wordt beschouwd dat de ziekte terugkeert. Het is onwaarschijnlijk dat abrupte onthouding van doses tot ongeveer 6 mg dexamethason gedurende 3 weken leidt tot klinisch betekenisvolle HPA-asonderdrukking bij de meeste patiënten.

In de volgende patiëntengroepen dient geleidelijke onthouding van systemische dexamethasontherapie te worden overwogen, zelfs na kuren die 3 weken of korter duren:

- Patiënten die herhaalde kuren van systemisch dexamethason (of andere corticosteroïden) hebben gehad, met name gedurende meer dan 3 weken.
- Wanneer een korte kuur is voorgeschreven binnen één jaar na stopzetten van een langdurige therapie (maanden of jaren).

- Patiënten die mogelijk andere redenen voor bijnierschorsinsufficiëntie hebben dan therapie met exogeen dexamethason (of andere corticosteroiden).
- Patiënten die doses systemisch dexamethason hoger dan ongeveer 6 mg krijgen.
- Patiënten die herhaaldelijk doses in de avond nemen.

Patiënten die tijdens systemische behandeling te maken hebben met stress zoals trauma, chirurgie of infectie en die risico lopen op bijnierinsufficiëntie, dienen in deze perioden aanvullende bescherming met systemisch dexamethason te krijgen. Hierbij gaat het ook om patiënten die in de week voorafgaand aan de stress een kuur van systemisch dexamethason van minder dan drie weken voltooid hebben.

Patiënten die systemische dexamethasontherapie krijgen en die risico lopen op bijnieronderdrukking en niet in staat zijn tabletten via de mond in te nemen, dienen in deze perioden bescherming met parenteraal dexamethason te krijgen.

Te snelle verlaging van de dosering dexamethason na langdurige behandeling kan leiden tot acute bijnierinsufficiëntie, hypotensie en overlijden. Karakteristieke symptomen van een 'onthoudingssyndroom' die kunnen optreden, zijn koorts, myalgie, artralgie, rinitis, conjunctivitis, pijnlijke jeukende huidknobbels en gewichtsverlies.

#### 4.3 CONTRA-INDICATIES

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Maag- en duodenumulcera;
- Acute infecties: virale infecties en systemische schimmelinfecties (bacteriële infecties: zie rubriek 4.4);
- Parasitaire infecties;
- Vaccinatie met levende vaccins (zie rubriek 4.4);

#### 4.4 BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK

In postmarketingervaring is tumorlyssyndroom (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 hoge proliferatiesnelheid, hoge tumorlast en hoge gevoeligheid voor cytotoxische middelen, dienen nauwlettend gecontroleerd worden en er dienen passende voorzorgsmaatregelen genomen te worden.

**Bijnierschorsatrofie** ontwikkelt zich bij langdurige therapie en kan jaren na het stoppen met de behandeling aanhouden. Onthouding van corticosteroiden na langdurige therapie moet daarom altijd geleidelijk zijn om acute bijnierinsufficiëntie te vermijden, met een afbouw gedurende weken of maanden naargelang van de dosis

en behandelingsduur (zie “Onthouding van langdurige therapie” hierboven). Tijdens langdurige therapie is bij eventuele tussentijds optredend(e) ziekte, trauma of chirurgische ingreep een tijdelijke verhoging van de dosering noodzakelijk. Als er met corticosteroiden is gestopt na langdurige therapie, dient er mogelijk tijdelijk opnieuw mee te worden gestart.

**Ontstekingsremmende/immunosuppressieve effecten.** Glucocorticoïdentherapie is niet-specifiek, onderdrukt de symptomen en tekenen van ziekte en vermindert de weerstand tegen infecties. De klinische presentatie kan vaak atypisch zijn en ernstige infecties zoals septikemie en tuberculose kunnen gemaskeerd worden en kunnen een gevorderd stadium bereiken voordat ze herkend worden. Therapie met sterke antimicrobiële middelen dient gepaard te gaan met glucocorticoïdentherapie indien noodzakelijk.

**Vaccins** mogen niet worden gegeven aan personen met door glucocorticoïdentherapie geïnduceerde immunosuppressie. Vaccinatie met levende vaccins, bijv. tegen waterpokken, is van bijzondere zorg. **De waterpokken** is een normaliter lichte ziekte, maar kan fataal zijn bij patiënten met immunosuppressie. Patiënten (of ouders van kinderen) zonder zekere voorgeschiedenis van waterpokken dient

geadviseerd te worden om dicht persoonlijk contact met waterpokken of herpes zoster te vermijden en bij blootstelling dringende medische hulp in te roepen. Passieve immunisatie met Varicella zoster-immunoglobuline (VZIG) is noodzakelijk bij blootgestelde, niet-immune patiënten die systemische corticosteroiden krijgen of in de voorafgaande 3 maanden hebben gebruikt; dit

dient binnen 10 dagen na blootstelling aan waterpokken te worden gegeven. Bij een bevestigde diagnose van waterpokken is specialistische zorg en dringende behandeling aangewezen. Er mag niet gestopt worden met corticosteroiden en de dosis moet mogelijk zelfs worden verhoogd.

De mazelen kunnen een ernstiger of zelfs fataal verloop hebben bij patiënten met immunosuppressie. Bij dergelijke kinderen of volwassenen dient bijzondere voorzorg te worden genomen om blootstelling aan mazelen te vermijden. Bij blootstelling kan profylaxe met intramusculair gepoold immunoglobuline (IVIG) aangewezen zijn. Blootgestelde patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen.

Langdurig gebruik van corticosteroiden kan posterieure subcapsulaire cataracten, glaucoom met mogelijke schade aan de oogzenuw teweegbrengen en kan de vestiging van secundaire ooginfecties door schimmels of virussen bevorderen.

**Visuele stoornis.** Visuele stoornis kan gemeld worden bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien een patiënt symptomen vertoont zoals wazig zien of andere visuele stoornissen, dient overwogen te worden de patiënt door te verwijzen naar een oogarts voor evaluatie van mogelijke oorzaken, waaronder

cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), die gemeld zijn na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

**Feochromocytoomcrisis.** Feochromocytoomcrisis, die fataal kan zijn, is gemeld na toediening van systemische corticosteroïden. Corticosteroïden mogen alleen na een passende baten-risicobeoordeling toegediend worden aan patiënten met vermoedelijk of geïdentificeerd feochromocytoom.

Glucocorticoïden kunnen dosisgerelateerde groeivertraging in de vroege kinderjaren, jeugd en adolescentie veroorzaken, die onomkeerbaar kan zijn. Dexamethason dient daarom met voorzichtigheid bij kinderen gebruikt te worden.

De vaak voorkomende bijwerkingen van systemische glucocorticoïden houden mogelijk verband met ernstigere gevolgen op hoge leeftijd, met name osteoporose, hypertensie, hypokaliëmie, diabetes, vatbaarheid voor infectie en dunner worden van de huid.

Nauwlettend klinisch toezicht is vereist om levensbedreigende reacties te vermijden.

Bijzondere voorzorg en nauwlettende controle is vereist bij het overwegen van het gebruik van systemische glucocorticoïden bij patiënten met de volgende aandoeningen:

- Osteoporose (met name postmenopauzale vrouwen lopen risico);
- Hypertensie of congestief hartfalen;
- Diabetes mellitus (of een familiegeschiedenis van diabetes);
- Voorgeschiedenis van tuberculose;
- Glaucoom (of een familiegeschiedenis van glaucoom);
- Eerdere door glucocorticoïde geïnduceerde myopathie;
- Leverfalen;
- Nierinsufficiëntie;
- Epilepsie;
- Peptische ulceratie.

Patiënten en/of verzorgers dienen gewaarschuwd te worden dat er mogelijk ernstige psychiatrische bijwerkingen kunnen optreden met systemische steroïden (zie rubriek 4.8). Symptomen komen doorgaans binnen enkele dagen of weken na het starten van de behandeling op. De risico's kunnen hoger zijn met hoge doses of systemische blootstelling (zie ook rubriek 4.5 voor farmacokinetische interacties die het risico van bijwerkingen kunnen verhogen), hoewel aan de hand van dosisniveaus geen voorspellingen kunnen worden gedaan over de aanvang, het type, de ernst of de duur van reacties. De meeste reacties verdwijnen na dosisverlaging of onthouding, hoewel er specifieke behandeling nodig kan zijn.

Patiënten/verzorgers dienen aangemoedigd te worden om medisch advies in te winnen als zich zorgwekkende psychologische symptomen ontwikkelen, met name als depressieve toestand of suïcide-ideatie wordt vermoed.

Patiënten/verzorgers dienen ook te letten op mogelijke psychiatrische stoornissen die tijdens of onmiddellijk na afbouw van de dosis of onthouding van systemische steroïden kunnen optreden, hoewel dergelijke reacties niet vaak zijn gemeld.

Bijzondere voorzorg is vereist bij het overwegen van het gebruik van systemische corticosteroïden bij patiënten met bestaande of eerdere ernstige affectieve stoornissen bij henzelf of bij eerstegraadsverwanten. Hierbij zou het onder meer gaan om depressieve of manisch-depressieve ziekte en eerdere steroïdenpsychose.

Premature neonaten: Beschikbaar bewijs duidt op bijwerkingen op de neurologische ontwikkeling op lange termijn na vroege behandeling (<96 uur) van premature neonaten met chronische longziekte bij aanvangsdoseringen van 0,25 mg/kg tweemaal daags.

**Dexamethasone Activase tabletten bevatten lactose:**

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

**4.5 INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN EN ANDERE VORMEN VAN INTERACTIE**

Rifampine, rifabutine, carbamazepine, fenobarbiton, fenytoïne, primidon en aminoglutethimide versterken het metabolisme van glucocorticoïden en de therapeutische effecten kunnen verminderd zijn.

Dexamethason is een matige inductor van CYP 3A4. Gelijktijdige toediening van dexamethason met andere geneesmiddelen die door CYP 3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. indavir, erytromycine) kan de klaring ervan verhogen, wat leidt tot verlaagde plasmaconcentraties.

Gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder cobicistat-bevattende producten, verhoogt naar verwachting het risico van systemische bijwerkingen. De combinatie dient te worden vermeden, tenzij het voordeel zwaarder weegt dan het verhoogde risico van bijwerkingen van systemische corticosteroïden, in welk geval de patiënten gecontroleerd moeten worden op bijwerkingen van systemische corticosteroïden.

De gewenste effecten van hypoglykemische middelen (waaronder insuline), antihypertensiva en diuretica worden door glucocorticoïden geantagoneerd.

De effecten van anticholinesterasen worden bij myasthenia gravis door glucocorticoïden geantagoneerd.

Gelijktijdig gebruik van kaliumverlagende diuretica (bijv. acetazolamide, lisdiuretica, thiazide-diuretica of carbenoxolon) en glucocorticoïden kan leiden tot ernstige hypokaliëmie.

De werkzaamheid van coumarine-antistollingsmiddelen kan veranderd zijn bij gelijktijdige glucocorticoïdentherapie en nauwlettende controle van de internationaal genormaliseerde ratio of protrombinetijd is vereist.

De klaring van salicylaten via de nieren wordt verhoogd door glucocorticoïden, en onthouding van steroïden kan leiden tot salicylaatintoxicatie.

De combinatie van corticosteroïden met maagzweer-inducerende middelen (bijv. NSAID's) verhoogt het risico op peptische ulceratie.

#### **4.6 VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING**

##### Zwangerschap

Dexamethason passeert de placenta gemakkelijk.

Er is geen bewijs dat corticosteroïden bij de mens leiden tot een verhoogde incidentie van congenitale afwijkingen, zoals palatoschisis/cheiloschisis. Studies bij drachtige dieren die corticosteroïden toegediend kregen, lieten reproductietoxiciteit en teratogeniteit zien (zie rubriek 5.3).

Wanneer systemische glucocorticoïden gedurende de zwangerschap langere perioden of herhaald worden toegediend, kunnen ze het risico op intra-uteriene groeivertraging (IUGR) verhogen. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogde incidentie van IUGR na kortdurende behandeling, zoals profylactische behandeling voor neonataal ademnoodsyndroom. In dit geval (voor de preventie van ademnoodsyndroom) zijn glucocorticoïden essentieel.

Patiënten met pre-eclampsie of vochtretentie moeten nauwlettend gecontroleerd worden. Daarom mag dexamethason niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij er een duidelijke noodzaak is.

Bijniersuppressie bij pasgeborenen na prenatale blootstelling aan glucocorticoïden is te verwachten.

##### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de overgang van dexamethason in de moedermelk. Omdat corticosteroïden in het algemeen in de moedermelk overgaan, en gezien het gebrek aan ervaring, wordt borstvoeding tijdens dexamethasontherapie ontmoedigd.

Net als met alle geneesmiddelen dienen alvorens systemische glucocorticoïden tijdens de zwangerschap of borstvoeding voor te schrijven de voordelen van behandeling afgewogen te worden tegen de mogelijke risico's voor zowel moeder als kind.



#### 4.7 BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN

Glucocorticoiden kunnen stemmingswisselingen (bijv. euforie of depressie) of visuele stoornissen veroorzaken. Indien dit het geval is, dient voorzichtigheid te worden betracht bij het rijden en bij het bedienen van machines.

#### 4.8 BIJWERKINGEN

De incidentie van voorspelbare bijwerkingen van glucocorticoiden houdt verband met de dosering, timing van toediening en behandelingsduur. De clinicus moet de therapeutische effecten van glucocorticoiden afwegen tegen het risico op bijwerkingen ervan, gebruikmakend van de laagst mogelijke effectieve doses gedurende de kortst mogelijke periode, bij voorkeur met een doseringsschema van dosering in de ochtend om de dag. Door vroege herkenning en passende behandeling van bijwerkingen kan de potentiële ernstige complicaties van glucocorticoidetherapie geminimaliseerd worden.

Er is een breed scala aan psychiatrische reacties gemeld, waaronder affectieve stoornis (zoals prikkelbare, euforische, depressieve en labiele stemming, en zelfmoordgedachten), psychotische reacties (waaronder manie, wanen, hallucinaties en verergering van schizofrenie), gedragsstoornissen, prikkelbaarheid, angst, slaapverstoringen en cognitieve dysfunctie waaronder verwardheid en geheugenverlies. Reacties komen vaak voor en kunnen bij zowel volwassenen als kinderen optreden. Bij volwassenen is de frequentie van ernstige reacties geschat op 5-6%.

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm(en) en lagere termen Frequentie niet bekend*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukocytose
Endocriene aandoeningen	Hypothalamus-hypofysestoornis, bijniersuppressie, Cushingoïde uiterlijk
Oogaandoeningen	Papilloedeem (bij kinderen met pseudotumor cerebri, doorgaans na onthouding), glaucoom, cataract subcapsulair, corneaverdunning, scleraverdunning, chorioretinopathie, gezichtsvermogen wazig
Maagdarmstelselaandoeningen	Maagulcus(bloeding), duodenumulcus(bloeding), dyspepsie, peptisch-ulcusperforatie, pancreatitis acuut
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem, slechte genezing
Immuunsysteemaandoeningen	Geneesmiddelenovergevoeligheid, anafylactische reactie, angio-oedeem

Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (verergerd), opportunistische infectie, tuberculose (gereactiveerd), ontwikkelen van ernstige Varicella zoster-virusinfectie, ooginfectie viraal verergerd, ooginfectie door schimmels verergerd, candidiasis
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	(Wervelkolom)fractuur, peesruptuur, kneuzing
Onderzoeken	Gewicht toegenomen, koolhydraattolerantie afgenomen, intraoculaire druk verhoogd
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Toegenomen eetlust, diabetes mellitus onvoldoende beheerst, lipoproteïnedeficiëntie, calciumdeficiëntie, natriumretentie, vochtretentie, hypokaliëmie, hypokaliëmie alkalose, in postmarketingervaring is zeer zelden tumorlysisyndroom (TLS) gemeld
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Groeivertraging (vroeg kinderjaren, jeugd en adolescentie), osteoporose, osteonecrose, proximale myopathie
Zenuwstelselaandoeningen	Intracraniale druk verhoogd (bij kinderen met pseudotumor cerebri, doorgaans na onthouding), epilepsie verergerd
Psychische stoornissen	Zenuwachtigheid, euforische stemming, drugsafhankelijkheid, depressie, insomnia, schizofrenie verergerd
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Onregelmatige menstruatie, amenorroe
Huid- en onderhuidaandoeningen	Dermatitis allergisch, hirsutisme, huidatrofie, teleangiëctasieën, huidstriae, acne
Bloedvataandoeningen	Hypertensie, embolie

\*De frequentie van bijwerkingen: niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### **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 Bijwerkingencentrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 OVERDOSERING**

In dierproeven is de acute toxiciteit van dexamethason vrij laag gebleken. Symptomen van acute overdosering die kunnen optreden, zijn misselijkheid en braken. Indien er nog geen braken is opgetreden, kan dit worden opgewekt. Voor de rest is een symptomatische behandeling waarschijnlijk voldoende.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN**

Farmacotherapeutische categorie: corticosteroïden voor systemisch gebruik, glucocorticoïden, ATC-code: H02AB02.

Dexamethasontabletten bevatten als werkzaam bestanddeel dexamethason, een synthetisch glucocorticoïde met een ongeveer 7 keer hogere ontstekingsremmende potentie dan prednisolon en 30 keer die van hydrocortison.

Glucocorticoïden worden aangemaakt en afgescheiden door de bijnierschors en zijn een intrinsiek deel van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as). In fysiologische concentraties oefenen glucocorticoïden, zowel natuurlijke (hydrocortison of cortison) als synthetisch (zoals dexamethason), een breed scala aan effecten uit op meerdere orgaansystemen en weefsels. Ze zijn van invloed op het koolhydraat-, eiwit-, lipide- en calciummetabolisme en hebben effecten op de vocht- en elektrolytenbalans en zijn belangrijk voor de ondersteuning van een normale cardiovasculaire structuur en functie, en de normale functie van skeletspieren.

In doelweefsels gaan glucocorticoïden interactie aan met specifieke receptoreiwitten om via de expressie van glucocorticoïde-responsieve genen de eiwitsynthese te reguleren. Vanwege de tijd die nodig is voor veranderingen in genexpressie en eiwitsynthese, zijn de effecten van glucocorticoïden niet onmiddellijk, maar worden ze na enkele uren duidelijk. Dit feit is van klinisch belang, omdat er doorgaans een vertraging wordt gezien voordat de gunstige effecten van glucocorticoïdentherapie worden waargenomen.

Dexamethason wordt therapeutisch vooral gebruikt vanwege de ontstekingsremmende en immunosuppressieve eigenschappen ervan.

Dexamethason heeft vrijwel geen mineralocorticoïde activiteit, waardoor het geschikt is voor gebruik bij patiënten met hartfalen of hypertensie.

### **5.2 FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### Absorptie

Na inslikken wordt dexamethason snel en goed (circa 80%) geabsorbeerd. Piekplasmaspiegels worden tussen 1 en 2 uur na inslikken bereikt.

#### Distributie

Dexamethason wordt (tot 77%) gebonden door plasmaeiwitten, voornamelijk albumine. Er is een hoge opname van dexamethason door de lever, nieren en bijnieren.

#### Biotransformatie en eliminatie

Het metabolisme in de lever is traag en de uitscheiding gebeurt hoofdzakelijk via de urine, grotendeels als niet-geconjugeerde steroïden. De plasmahalfwaardetijd is 3,0-4,5 uur, maar aangezien de effecten aanzienlijk langer duren dan de plasmaconcentraties van steroïden, is de plasmahalfwaardetijd weinig relevant en is het gebruik van de biologische halfwaardetijd meer van toepassing. De biologische halfwaardetijd van dexamethason is 36-54 uur. Daarom is dexamethason met name geschikt onder omstandigheden waar continue glucocorticoïdenwerking wenselijk is.

### **5.3 GEGEVENS UIT HET PREKLINISCH VEILIGHEIDSONDERZOEK**

De toediening van corticosteroïden aan drachtige dieren kan afwijkingen in de foetale ontwikkeling veroorzaken, zoals palatoschisis, intra-uteriene groeivertraging en effecten op de groei en ontwikkeling van de hersenen. In teratogeniteitsstudies bij muizen, ratten en konijnen die dexamethason via injectie kregen, werden een toename in pre- en post-implantatieverlies en een verlaging van het foetale gewicht waargenomen. Misvormingen als hydrops foetalis, palatoschisis, exencefalie en encefalocel werden ook waargenomen bij maternaal toxische dosisniveaus. Bij primaten werden defecten van het centraal zenuwstelsel, waaronder een afname in totaal hersengewicht en cerebellumgewicht gemeld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Magnesiumstearaat

### **6.2 GEVALLEN VAN ONVERENIGBAARHEID**

Niet van toepassing.

### **6.3 HOUDBAARHEID**

3 jaar

### **6.4 SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke houder ter bescherming tegen licht en vocht.

### **6.5 AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING**

Blisterverpakking: ondoorzichtige film van polyvinylchloride (PVC) en folie van aluminium (Al)

Verpakkingsgrootten:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 en 100 tabletten in blisterverpakking

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

**6.6 SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN**

Geen bijzondere vereisten.

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

Activase Pharmaceuticals Limited

11 Boumpoulinas Street

Nicosia 1060 Cyprus

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

**Dexamethason Activase 0,5 mg, tabletten**

RVG 127834

**Dexamethason Activase 2 mg, tabletten**

RVG 127835

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 mei 2022

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