

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Dexamethasonfosfaat Panpharma 4 mg/ml, oplossing voor injectie.

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

Dexamethasonfosfaat.

1 ampul met 1 ml oplossing voor injectie bevat 4 mg dexamethasonfosfaat (3,3 mg dexamethasonbasis).

1 ml oplossing voor injectie bevat 4 mg dexamethasonfosfaat (3,3 mg dexamethasonbasis).

1 ampul met 1,8 ml oplossing voor injectie bevat 7,27 mg dexamethasonfosfaat (6 mg dexamethasonbasis).

1,8 ml oplossing voor injectie bevat 7,27 mg dexamethasonfosfaat (6 mg dexamethasonbasis).

1 ampul met 2 ml oplossing voor injectie bevat 8 mg dexamethasonfosfaat (6,6 mg dexamethasonbasis).

2 ml oplossing voor injectie bevat 8 mg dexamethasonfosfaat (6,6 mg dexamethasonbasis).

Hulpstof met bekend effect: elke ampul met 1 ml Dexamethasonfosfaat Panpharma 4 mg/ml bevat 0,119 mol (2,35 mg) natrium.

Elke ampul met 1,8 ml Dexamethasonfosfaat Panpharma 4 mg/ml bevat 0,214 mol (4,23 mg) natrium.

Elke ampul met 2 ml Dexamethasonfosfaat Panpharma 4 mg/ml bevat 0,238 mol (4,7 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

Kleurloze tot nagenoeg kleurloze oplossing.

Osmolaliteit: rond 200 mosm/kg. pH: tussen 7,0 en 8,5.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

##### **• Systemische toediening**

- Hersenoedeem geassocieerd met cerebrale tumor, neurochirurgische ingrepen, hersenabces, bacteriële meningitis.
- Polytraumatische shock/preventie van posttraumatisch acute respiratory distress syndrome (ARDS, shocklong).
- 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 (met name viscerale vormen).
- Actieve reumatoïde artritis met een ernstig, progressief verloop, bijv. snel voortschrijdende destructieve vormen en/of met extra-articulaire manifestaties.
- Ernstige infectieziekten met toxische toestanden (bijv. tuberculose, buiktyfus, brucellose), uitsluitend in combinatie met gelijktijdig behandeling tegen infecties.
- Palliatieve therapie voor kwaadaardige tumoren.
- Preventie en behandeling van postoperatief of door cytostase geïnduceerd braken als onderdeel van antiemetische therapie.

- Dexamethasonfosfaat Panpharma is geïndiceerd bij de behandeling van ziekte door het coronavirus (COVID-2019) bij volwassen en adolescentie patiënten (12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg) met een behoefte aan aanvullende zuurstoftherapie.

#### • Lokale toediening

- Intra-articulaire injectie: persistente ontsteking van één of enkele gewrichten na algemene behandeling van chronische inflammatoire gewrichtsaandoeningen, geactiveerde osteoarthritis, acute vormen van periarthropathia humeroscapularis.
- Infiltratietherapie (wanneer strikt geïndiceerd): niet-bacteriële tendovaginitis en bursitis, periartropathie, insertionele tendinopathie.
- Oogheelkunde: subconjunctivale toediening bij niet-infectieuze keratoconjunctivitis, scleritis (uitgezonderd necrotiserende scleritis), uveitis anterior en intermedia. De ampullen met 1,8 ml of 2 ml oplossing voor injectie zijn niet geschikt voor subconjunctivaal gebruik.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Dosering hangt af van de aard en ernst van de ziekte en de individuele respons van de patiënt op de behandeling. In het algemeen worden er relatief hoge aanvangsdoses toegediend, waarbij voor de behandeling van acute ernstige aandoeningen aanzienlijk hogere doses nodig zijn dan voor chronische aandoeningen.

Tenzij anders voorgeschreven, gelden de volgende doseringsaanbevelingen:

#### • Systemische toediening

- Hersenoedeem:  
Afhankelijk van de oorzaak en ernst, startdosis van 8-10 mg (tot 80 mg) intraveneus, gevolgd door 16-24 mg (tot 48 mg)/dag intraveneus, verdeeld over 3-4 (6) individuele doses gedurende 4-8 dagen. Een langer durende toediening van een lagere dosis Dexamethasonfosfaat Panpharma 4 mg/ml, oplossing voor injectie kan nodig zijn tijdens bestraling en bij conservatieve behandeling van inoperabele hersentumoren.
- Hersenoedeem als gevolg van bacteriële meningitis:  
0,15 mg/kg lichaamsgewicht elke 6 uur gedurende 4 dagen, kinderen 0,4 mg/kg lichaamsgewicht elke 12 uur gedurende 2 dagen; starten voorafgaand aan de eerste toediening van het antibioticum.
- Posttraumatische shock/preventie van posttraumatische ARDS:  
Initieel 40-100 mg (kinderen 40 mg) intraveneus, een herhaalde dosis na 12 uur of 16-40 mg elke 6 uur gedurende 2-3 dagen.
- Ernstige acute astma-aanval:  
8-20 mg intraveneus zo vroeg mogelijk.  
Kinderen: 0,15-0,3 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus of oraal, of 1,2 mg/kg lichaamsgewicht aanvankelijk als bolus gevolgd door 0,3 mg/kg elke 4-6 uur. Er kunnen aanvullend aminofylline en mucolytische middelen worden toegediend.
- Acute huidziekten:  
Afhankelijk van de aard en omvang van de ziekte, dagelijkse doses van 8-40 mg intraveneus, in individuele gevallen tot 100 mg. Gevolgd door orale behandeling met afnemende doses.
- Actieve fasen van systemische reumatische aandoeningen:  
Systemische lupus erythematoses 6-16 mg/dag.
- Actieve reumatoïde artritis met een ernstig, progressief verloop:  
Bij snel destructieve vormen 12-16 mg/dag, bij extra-articulaire manifestaties 6-12 mg/dag.

- Ernstige infectieziekten met toxische toestanden (bijv. tuberculose, buiktyfus; uitsluitend in combinatie met gelijktijdige juiste behandeling tegen infecties):  
4-20 mg/dag intraveneus, in individuele gevallen (bijv. buiktyfus) aanvankelijk maximaal 200 mg.
- Palliatieve behandeling van kwaadaardige tumoren:  
Aanvankelijk 8-16 mg/dag, bij langdurige behandeling 4-12 mg/dag.
- Preventie en behandeling van door cytostase geïnduceerd braken in het kader van anti-emetische therapie:  
10-20 mg intraveneus of oraal alvorens te starten met chemotherapie, gevolgd door, indien nodig, 4-8 mg, 2 tot 3 keer per dag gedurende 1-3 dagen (matig-emetogene chemotherapie), of tot 6 dagen (hoog-emetogene chemotherapie).
- Preventie en behandeling van postoperatief braken:  
Een enkele dosis van 8-20 mg intraveneus voorafgaand aan de start van de operatie; bij kinderen van 2 jaar en ouder: 0,15-0,5 mg/kg lichaamsgewicht (max. tot 16 mg).
- Voor de behandeling van COVID-19:  
Volwassen patiënten eenmaal per dag 7,27 mg intraveneus of oraal (overeenkomend met 6 mg dexamethasonbasis) gedurende maximaal 10 dagen.

#### *Pediatrische patiënten*

Pediatrische patiënten (adolescenten van 12 jaar en ouder) wordt aanbevolen om eenmaal per dag 7,27 mg/dosis intraveneus of oraal te nemen (wat equivalent is aan 6 mg dexamethasonbasis) gedurende tot 10 dagen.

Klinische respons en behoeften van individuele patiënten moeten leidend zijn voor de duur van de behandeling.

#### *Ouderen, nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie*

Geen dosisaanpassing nodig.

#### • Lokale toediening

Lokale infiltratie- en injectietherapie wordt doorgaans uitgevoerd met 4-8 mg; 2 mg dexamethasonfosfaat is voldoende als er wordt geïnjecteerd in kleine gewrichten of wordt toegediend via subconjunctivale injectie.

#### Wijze van toediening

Dexamethasonfosfaat Panpharma moet worden toegediend via langzame intraveneuze injectie (gedurende 2-3 minuten) of via infusie, maar kan ook intramusculair worden toegediend als er problemen optreden met de veneuze toegang en de bloedcirculatie voldoende is. Dexamethasonfosfaat Panpharma kan ook worden toegediend via infiltratie en via intra-articulaire of subconjunctivale injectie. De behandelingsduur hangt af van de indicatie.

Bij hypothyroïdie of levercirrose kunnen relatief lage doses voldoende zijn, of kan een dosisverlaging nodig zijn.

Toediening via intra-articulaire injectie moet worden beschouwd als een open-gewrichtsprocedure en worden uitgevoerd onder strikte aseptische omstandigheden. Een enkele intra-articulaire injectie is doorgaans voldoende voor effectieve verlichting van de symptomen. Als een herhaalde injectie nodig is, mag deze niet eerder worden toegediend dan na 3-4 weken. Er mogen per gewricht niet meer dan 3-4 injecties worden toegediend. Een medische controle van het gewricht is aangewezen, met name na herhaalde injecties.

Infiltratie: Het gebied met de meeste pijn of peesaanhechtingen wordt geïnfilteerd met Dexamethasonfosfaat Panpharma. Let op, niet in de pees injecteren! Frequentie injecties moeten worden vermeden en strikte aseptische voorzorgsmaatregelen moeten in acht worden genomen.

#### *Geschiktheid voor gebruik*

Alleen heldere oplossingen mogen worden gebruikt. De inhoud van de ampul is bedoeld voor eenmalig gebruik. Eventuele resterende oplossing voor injectie moet worden weggegooid.  
Zie rubriek 6.6 voor informatie over verenigbaarheid.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.  
Systemische schimmelinfectie; systemische infectie tenzij specifieke behandeling tegen infecties wordt gebruikt.

Intra-articulaire injectie is gecontra-indiceerd:

- als infectie aanwezig is in of in onmiddellijke nabijheid van het te behandelen gewricht
- bij bacteriële artritis
- instabiliteit van het te behandelen gewricht
- bij neiging tot bloeden (spontaan of als gevolg van antistollingsmiddelen)
- bij periarticulaire calcificatie
- bij avasculaire botnecrose
- bij peesruptuur
- bij Charcot-gewricht

Infiltratie zonder aanvullende behandeling van de oorzaak is gecontra-indiceerd als er een infectie aanwezig is in het toedieningsgebied, net als subconjunctivale toediening bij virale, bacteriële en mycotische oogaandoeningen of hoornvliesbeschadigingen en -zweren.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

*Enkele gevallen van ernstige anafylactische reacties met circulatoire collaps, hartstilstand, aritmie, bronchospasme en/of hypotensie of hypertensie zijn waargenomen bij het gebruik van Dexamethasonfosfaat Panpharma.*

Als gevolg van immunosuppressie kan behandeling met Dexamethasonfosfaat Panpharma leiden tot een verhoogd risico op bacteriële, virale, parasitaire, opportunistische en schimmelinfecties. Het kan de symptomen van een bestaande of zich ontwikkelende infectie maskeren, waardoor het moeilijker wordt om een diagnose te stellen. Latente infecties, zoals tuberculose of hepatitis B, kunnen worden gereactiveerd.

In gevallen van bijzondere fysieke stresssituaties (trauma, operatie, bevalling, etc.) tijdens behandeling met Dexamethasonfosfaat Panpharma kan een tijdelijke verhoging van de dosis nodig zijn.

Behandeling met Dexamethasonfosfaat Panpharma mag alleen worden toegediend in het geval van de striktste indicaties en, indien nodig, aanvullende gerichte behandeling tegen infecties als een van de volgende aanwezig is:

- acute virusinfecties (hepatitis B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, herpes keratitis)
- HBsAG-positieve chronische actieve hepatitis
- ongeveer 8 weken voorafgaand aan en 2 weken na vaccinaties met levende vaccins
- systemische mycoses en parasitoses (bijv. nematoden)
- bij patiënten met vermoede of bevestigde strongyloïdiase (infectie met rondwormen) kunnen glucocorticoïden leiden tot activering en massavermeerdering van deze parasieten
- poliomyelitis
- lymfadenitis na BCG-vaccinatie
- acute en chronische bacteriële infecties
- bij patiënten met een voorgeschiedenis van tuberculose uitsluitend gebruiken onder tuberculostatische bescherming

Daarnaast mag behandeling met Dexamethasonfosfaat Panpharma alleen worden toegediend bij strikte indicaties en moet er, indien nodig, een aanvullende specifieke behandeling worden voorzien voor:

- maag- en darmzweren
- osteoporose

- ernstige hartinsufficiëntie
- hoge bloeddruk die moeilijk onder controle te houden is
- diabetes mellitus die moeilijk onder controle te houden is
- psychiatrische aandoeningen (ook in het verleden), waaronder suïcidaliteit; neurologische of psychiatrische monitoring wordt aanbevolen
- nauwe- en open-hoekglaucoom; oogheelkundige monitoring en bijkomende behandeling worden aanbevolen
- hoornvliesulceraties en hoornvliesbeschadigingen: oogheelkundige monitoring en bijkomende behandeling worden aanbevolen

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

#### Hypertrofische cardiomyopathie

Hypertrofische cardiomyopathie is gemeld na systemische toediening van corticosteroïden waaronder dexamethason aan prematuur geboren zuigelingen. In de meeste gemelde gevallen was dit omkeerbaar na het stoppen met de behandeling. Bij premature zuigelingen die worden behandeld met systemische dexamethason moeten diagnostische beoordeling en monitoring van hartfunctie en -structuur worden uitgevoerd (rubriek 4.8).

#### Visuele stoornis

Visuele stoornissen kunnen worden gemeld bij systemisch en topisch corticosteroïdengebruik. Als een patiënt symptomen vertoont zoals wazig zien of andere visuele stoornissen, moet worden overwogen om de patiënt door te verwijzen naar een oogarts voor beoordeling van mogelijke oorzaken, waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische steroïden.

Vanwege het risico op darmperforatie kan Dexamethasonfosfaat Panpharma alleen op urgente indicatie en onder juiste monitoring worden gebruikt voor:

- ernstige ulceratieve colitis met dreigende perforatie, mogelijk zonder peritoneale irritatie
- diverticulitis
- enteroanastomose (direct postoperatief)

Symptomen van peritoneale irritatie na maag-darmperforatie kunnen afwezig zijn bij patiënten die hoge doses glucocorticoïden krijgen.

Er moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van een grotere behoefte aan insuline of orale antidiabetica bij toediening van Dexamethasonfosfaat Panpharma aan diabetici.

Regelmatige controle van de bloeddruk is noodzakelijk tijdens de behandeling met Dexamethasonfosfaat Panpharma, in het bijzonder tijdens toediening van hogere doses en bij patiënten met hoge bloeddruk die moeilijk onder controle te houden is.

Vanwege het risico op verslechtering moeten patiënten met ernstige hartinsufficiëntie zorgvuldig gemonitord worden.

Bij hoge doses dexamethason kan bradycardie optreden.

Er kunnen ernstige anafylactische reacties optreden.

Het risico op peesaandoeningen, tendinitis en peesruptuur neemt toe bij gelijktijdig oraal gebruik van fluorochinolonen en glucocorticoïden.

Een gelijktijdige myasthenia gravis kan aanvankelijk verergeren tijdens de behandeling met Dexamethasonfosfaat Panpharma.

In het algemeen zijn vaccinaties met geïnactiveerde vaccins mogelijk. Er moet echter worden opgemerkt dat de immuunrespons en dus het vaccin kunnen worden aangetast bij hogere doses corticosteroïdendoseringen.

Bij hogere doses moet voldoende kaliuminname en beperkte natriuminname gegarandeerd zijn en moet het kaliumgehalte in het bloed gemonitord worden.

Systemische corticosteroïden moeten niet worden gestopt bij patiënten die om andere redenen reeds worden behandeld met systemische (orale) corticosteroïden (bijv. patiënten met chronische obstructieve longziekte) maar geen aanvullende zuurstof nodig hebben.

Abrupte stopzetting van de behandeling na ongeveer 10 dagen kan leiden tot verergering of terugval van de onderliggende ziekte en acute bijnierschorsinsufficiëntie/cortisonontwenningssyndroom; daarom moet de dosis langzaam worden afgebouwd als de behandeling moet worden stopgezet.

Bepaalde virusziekten (waterpokken, mazelen) kunnen zeer ernstig zijn bij patiënten die worden behandeld met glucocorticosteroïden. Met name patiënten met immunodeficiëntie zonder eerdere waterpokken- of mazeleninfectie lopen risico. Als deze patiënten in contact komen met mensen die zijn besmet met mazelen of waterpokken tijdens de behandeling met Dexamethasonfosfaat Panpharma, moet er, indien nodig, een preventieve behandeling worden gestart.

Na het in de handel brengen is tumorlyssyndroom (TLS) gemeld 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 hoge proliferatiesnelheid, hoge tumorlast en hoge gevoeligheid voor cytotoxische middelen moeten nauwlettend worden gevolgd en passende voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen.

Intraveneuze toediening moet gedaan worden via langzame (gedurende 2-3 minuten) injectie, aangezien bijwerkingen zoals onprettige prikkeling of paresthesie kunnen optreden als er te snel wordt geïnjecteerd.

Dexamethasonfosfaat Panpharma is bedoeld voor kortdurend gebruik. Als het gedurende een langere periode onjuist wordt gebruikt, moeten aanvullende waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen worden overwogen, zoals beschreven voor langdurige toediening van geneesmiddelen die glucocorticosteroïden bevatten.

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

Intra-articulaire toediening van glucocorticosteroïden verhoogt het risico op gewrichtsinfecties. Langdurige toediening en herhaalde injecties van glucocorticosteroïden in gewichtdragende gewrichten kunnen slijtagegerelateerde veranderingen van de gewrichten verergeren. Dit is waarschijnlijk het gevolg van overbelasting van de aangetaste gewrichten nadat pijn of andere symptomen zijn verlicht.

#### *Lokaal oogheelkundig gebruik:*

Het syndroom van Cushing en/of bijniersuppressie kunnen optreden na systemische absorptie van oogheelkundig dexamethason tijdens intensieve of langdurige behandeling bij daarvoor gevoelige patiënten, waaronder kinderen en patiënten die worden behandeld met CYP3A4-remmers (waaronder ritonavir en cobicistat). In deze gevallen moet de behandeling geleidelijk worden stopgezet.

Voorzichtigheid is geboden bij subconjunctivale toediening van steroïden aangezien dit geassocieerd kan zijn met een potentieel risico op sclerale verdunning of scleraal smelten.

#### Kinderen en adolescenten

##### *Premature neonaten:*

Het beschikbare bewijs wijst op neurologische ontwikkelingsbijwerkingen op de lange termijn na vroege behandeling (< 96 uur na de geboorte) van premature zuigelingen met chronische longziekte bij aanvangsdoses van tweemaal daags 0,25 mg/kg.

In de groeifase van kinderen moet de baten-risicoverhouding van de behandeling met Dexamethasonfosfaat Panpharma zorgvuldig worden afgewogen.

#### Oudere patiënten

Omdat oudere patiënten een groter risico op osteoporose hebben, moet de baten-risicoverhouding van de behandeling met Dexamethasonfosfaat Panpharma zorgvuldig worden afgewogen.

#### **Belangrijke informatie over enkele van de stoffen**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

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

**Oestrogenen (bijv. orale anticonceptiemiddelen):** De halfwaardetijd van glucocorticosteroiden kan zijn verlengd. Daarom kan het effect van corticosteroiden worden versterkt.

**Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren,** zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, barbituraten en primidon: het effect van corticoïden kan worden verminderd.

**CYP3A4-remmers** (waaronder ketoconazol, itraconazol, ritonavir en cobicistat) kunnen de klaring van dexamethason verminderen, wat kan leiden tot een toename van het effect en onderdrukking van de bijniere/syndroom van Cushing. Deze combinatie moet worden vermeden, behalve in gevallen waarin het voordeel van de behandeling opweegt tegen het verhoogde risico op systemische bijwerkingen van corticosteroiden. Als dit het geval is, moeten de patiënten worden gecontroleerd op systemische effecten van corticosteroiden.

**Efedrine:** Het metabolisme van glucocorticosteroiden kan worden versneld en daardoor kan hun effectiviteit afnemen.

**ACE-remmers:** Verhoogd risico op veranderingen in het bloedbeeld.

**Cardiale glycosiden:** Het effect van glycosiden kan worden versterkt door kaliumdeficiëntie.

**Saluretica/laxeermiddelen:** De kaliumuitscheiding kan verhoogd zijn.

**Antidiabetica:** Het bloedsuikerverlagende effect kan verminderd zijn.

**Coumarinederivaten:** Het antistollingseffect kan verminderd of versterkt zijn. Bij gelijktijdige toediening kan een aanpassing van de dosering van het antistollingsmiddel noodzakelijk zijn.

**Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's),** salicylaten en indomethacine: Het risico op maagdarmzweren en -bloedingen is verhoogd.

**Niet-depolariserende spierverslappers:** Het spierverslappende effect kan langer aanhouden.

**Atropine, andere anticholinergica:** Bij gelijktijdig gebruik zijn extra intra-oculaire drukverhogingen mogelijk.

**Praziquantel:** Corticosteroiden kunnen een daling van de praziquantelconcentratie in het bloed veroorzaken.

**Chloroquine, hydroxychloroquine, mefloquine:** Er is een verhoogd risico op myopathieën, cardiomyopathieën.

**Protireline:** Tijdens de toediening van protireline kan een verminderde toename van TSH worden opgemerkt.

**Immunosuppressieve middelen:** Verhoogde gevoeligheid voor infecties en mogelijke verergering of manifestatie van latente infecties. Aanvullend, voor cyclosporine: de bloedspiegels van cyclosporine zijn verhoogd: Er is een verhoogd risico op aanvallen.

**Fluorochinolonen** kunnen het risico op peesaandoeningen verhogen.

*Effect op onderzoeksmethoden:*

Huidreacties bij allergietesten kunnen worden onderdrukt.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en lactatie**

Onderzoeken hebben een verhoogd risico aangetoond op neonatale hypoglykemie na antenatale toediening van een korte kuur met corticosteroïden waaronder dexamethason, aan vrouwen die risico lopen op een late vroeggeboorte.

##### Zwangerschap

Dexamethason passeert de placenta. Tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester, mag het uitsluitend worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's.

Bij langdurige behandeling met glucocorticoïden tijdens de zwangerschap kunnen foetale groeistoornissen niet worden uitgesloten.

Toediening van corticosteroïden aan drachtige dieren kan afwijkingen in de ontwikkeling van de foetus veroorzaken, waaronder gespleten verhemelte, intra-uteriene groeivertraging en effecten op de hersengroei en -ontwikkeling. Er zijn geen aanwijzingen dat corticosteroïden bij de mens tot een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen zoals gespleten verhemelte/hazelnip leiden (zie rubriek 5.3).

Als glucocorticoïden aan het einde van de zwangerschap worden gegeven, bestaat er een risico op atrofie van de foetale bijnierschors, waardoor het nodig kan zijn de pasgeborene vervangingstherapie te geven die langzaam moet worden afgebouwd.

##### Borstvoeding

Dexamethason wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen gevallen bekend van schade aan het kind. Toch dient het geneesmiddel tijdens de periode van borstvoeding uitsluitend te worden gebruikt wanneer hier een strikte indicatie voor is. Als de ziekte hogere doses vereist, moet het geven van borstvoeding worden gestaakt.

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

Er zijn geen aanwijzingen dat Dexamethasonfosfaat Panpharma het vermogen om actief deel te nemen aan het wegverkeer of om machines te bedienen nadelig beïnvloedt; hetzelfde geldt voor werken zonder veilige houvast.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het risico op bijwerkingen is klein tijdens kortdurende behandeling met dexamethason, met uitzondering van parenterale behandeling met een hoge dosis, waarbij veranderingen in elektrolyten, het optreden van oedeem, mogelijk een stijging van de bloeddruk, hartstilstand, hartritmestoornissen of convulsies kunnen optreden, en klinische manifestaties van infecties ook kunnen worden waargenomen tijdens kortdurende behandeling. Er moet aandacht worden besteed aan mogelijke maag- en darmzweren (vaak door stress geïnduceerd), omdat behandeling met corticoïden de symptomen ervan kan verminderen en glucosetolerantie kan verminderen.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden; ze zijn zeer afhankelijk van de dosis en duur van de behandeling, en daarom kan de frequentie ervan niet worden gespecificeerd.

##### *Infecties en parasitaire aandoeningen:*

Het maskeren van infecties, manifestatie, verergering of reactivering van virusinfecties, schimmelinfecties, bacteriële, parasitaire en opportunistische infecties, activering van strongyloïdiase (zie rubriek 4.4).

##### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen:*

Matige leukocytose, lymfocytopenie, eosinopenie, polycythemie.

##### *Immuunsysteemaandoeningen:*

Overgevoelighedsreacties (bijv. door medicatie geïnduceerd exantheem), ernstige anafylactische reacties, zoals aritmie, bronchospasme, hypo- of hypertensie, circulatoire collaps, hartstilstand, verzwakking van het immuunsysteem.

*Endocriene aandoeningen:*

Syndroom van Cushing (typische symptomen: rond gezicht, centrale obesitas en plethora), bijniersuppressie (zie rubriek 4.4).

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen:*

Natriumretentie met oedeem, verhoogde kaliumexcretie (kans op aritmieën), gewichtstoename, verminderde glucosetolerantie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie, verhoogde eetlust.

*Psychische aandoeningen:*

Depressie, prikkelbaarheid, euforie, verhoogde drift, psychosen, manie, hallucinaties, emotionele labiliteit, angst, slaapstoornissen, suïcidaliteit.

*Zenuwstelselaandoeningen:*

Pseudotumor cerebri, manifestatie van latente epilepsie, toename in gevoeligheid voor aanvallen bij manifeste epilepsie.

*Hartaandoeningen:*

Frequentie onbekend: Hypertrofische cardiomyopathie bij te vroeg geboren zuigelingen (zie rubriek 4.4).

*Oogaandoeningen:*

Cataract, met name met posterieure subcapsulaire opaciteit, glaucoom, verslechtering van symptomen zijn geassocieerd met hoornvlieszweer, verhoogd optreden van virus-, schimmel- en bacteriële infecties van het oog, verslechtering van bacteriële infecties van het hoornvlies, ptosis, mydriasis, chemosis, iatrogene sclerale perforatie, chorioretinopathie. Zeldzame gevallen van omkeerbare exoftalmie, en na subconjunctivale toediening ook herpes simplex, keratitis, hoornvliesperforatie in gevallen van bestaande keratitis, wazig zien (zie ook rubriek 4.4).

*Bloedvataandoeningen:*

Hypertensie, verhoogde kans op atherosclerose en trombose, vasculitis (ook als ontwenningssyndroom na langdurige behandeling), verhoogde capillaire kwetsbaarheid.

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

Maagdarmzweren, maagdarmbloedingen, pancreatitis, maagklachten, hik.

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Striae rubra, atrofie, telangiectasie, petechiën, ecchymose, hypertrichose, door steroïden geïnduceerde acne, rosacea-achtige (periorale) dermatitis, veranderingen in huidpigmentatie.

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:*

Myopathie, spieratrofie en -zwakte, osteoporose (dosisafhankelijk, ook mogelijk bij kortdurende toediening), aseptische botnecrose, peesaandoeningen, tendinitis, peesruptuur, epidurale lipomatose, groeiremming bij kinderen.

*Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen:*

Aandoeningen van geslachtshormoonuitscheiding (als gevolg daarvan onregelmatige menstruatie tot amenorroe, hirsutisme, impotentie).

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

Vertraagde wondgenezing.

*Lokale toediening:*

Lokale irritatie en onverdraagzaamheidsreacties zijn mogelijk (gevoel van warmte, langdurige pijn), in het bijzonder bij oogheelkundig gebruik. Huidatrofie en atrofie van het onderhuidse weefsel op de injectieplaats kunnen niet worden uitgesloten als corticoïden niet zorgvuldig in de gewrichtsholte worden geïnjecteerd.

### 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Acute intoxicaties met dexamethason zijn niet bekend. In geval van chronische overdosering kan een toename van bijwerkingen (zie rubriek 4.8), in het bijzonder endocriene, metabole en aan elektrolyten gerelateerde bijwerkingen, worden verwacht.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Corticosteroïden voor systemisch gebruik, glucocorticoïden; ATC Code: H02AB02.

Dexamethason is een mono-gefluordeerd glucocorticoïd met uitgesproken antiallergische, ontstekingsremmende en membraanstabiliserende eigenschappen, evenals effecten op het metabolisme van koolhydraten, eiwitten en vetten.

Dexamethason heeft een glucocorticoïd effect dat ongeveer 7,5 keer groter is dan dat van prednisolon en prednison, en vergeleken met hydrocortison is het 30 keer zo sterk, zonder mineralocorticoïde effecten.

Glucocorticoïden, zoals dexamethason, hebben een biologisch effect doordat zij de transcriptie van corticosteroïdegevoelige genen activeren. De ontstekingsremmende, immunosuppressieve en antiproliferatieve effecten worden geïnduceerd door factoren zoals verminderde vorming, afgifte en activiteit van ontstekingsmediatoren en door remming van specifieke functies en de migratie van ontstekingscellen. Bovendien kan het effect van gesensibiliseerde T-lymfocyten en macrofagen op doelcellen worden voorkomen door corticosteroïden.

Wanneer er langdurige behandeling met corticoïden nodig is, moet er rekening worden gehouden met de mogelijkheid van inductie van voorbijgaande bijnierinsufficiëntie. De onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as hangt ook af van individuele factoren.

Het RECOVERY-onderzoek (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)<sup>1</sup> is een door onderzoekers geïnitieerd, individueel gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, adaptief platformonderzoek om de effecten van mogelijke behandelingen te evalueren bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen met COVID-19.

Het onderzoek werd uitgevoerd in 176 ziekenhuisorganisaties in het Verenigd Koninkrijk.

Er werden 6425 patiënten gerandomiseerd om hetzij dexamethason (2104 patiënten) hetzij alleen de standaardzorg (4321 patiënten) te krijgen. 89% van de patiënten had door het laboratorium bevestigde SARS-CoV-2-infectie.

Bij randomisatie kreeg 16% van de patiënten invasieve mechanische ventilatie of extracorporele membraanoxygenatie, 60% kreeg alleen zuurstof (met of zonder non-invasieve ventilatie), en 24% kreeg 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 hartziekte en 21% van chronische longziekte.

### **Primair eindpunt**

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

Sterfte na 28 dagen was significant lager in de dexamethasongroep dan in de gebruikelijke zorggroep, met sterfgevallen gemeld bij respectievelijk 482 van de 2104 patiënten (22,9%) en 1110 van de 4321 patiënten (25,7%) (rate ratio, 0,83; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 0,75 tot 0,93;  $P < 0,001$ ).

In de dexamethasongroep was de overlijdensincidentie lager dan in de gebruikelijke zorggroep bij patiënten die invasieve mechanische ventilatie kregen (29,3% vs. 41,4%; rate ratio, 0,64; 95% BI, 0,51 tot 0,81) en bij patiënten die aanvullend zuurstof kregen zonder invasieve mechanische ventilatie (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 ziekenhuisopnameduur dan de patiënten in de gebruikelijke zorggroep (gemiddeld 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 overeenstemming met het primaire eindpunt werd het grootste effect met betrekking tot ziekenhuisontslag binnen 28 dagen gezien bij patiënten die bij randomisatie invasieve mechanische ventilatie kregen (rate ratio, 1,48; 95% BI, 1,16 tot 1,90), gevolgd door alleen zuurstof (rate ratio, 1,15; 95% BI 1,06-1,24) zonder gunstig effect bij patiënten die geen zuurstof kregen (rate ratio, 0,96; 95% BI 0,85-1,08).

| Resultaat                                      | Dexamethason<br>(N = 2104) | Standaardzorg<br>(N = 4321) | Rate of Risk Ratio<br>(95% BI)* |
|------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <i>aantal/totaal aantal patiënten (%)</i>      |                            |                             |                                 |
| <b>Primaire uitkomst</b>                       |                            |                             |                                 |
| Sterfte na 28 dagen                            | 482/2104 (22,9)            | 1110/4321 (25,7)            | 0,83 (0,75-0,93)                |
| <b>Secundaire uitkomsten</b>                   |                            |                             |                                 |
| Ontslagen uit ziekenhuis na 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 aangepast voor leeftijd met betrekking tot de uitkomsten van sterfte na 28 dagen en ontslag uit het ziekenhuis. De risicoratio's zijn aangepast voor de leeftijd met betrekking tot de uitkomst van de behandeling met mechanische ventilatie of overlijden en de subcomponenten daarvan.

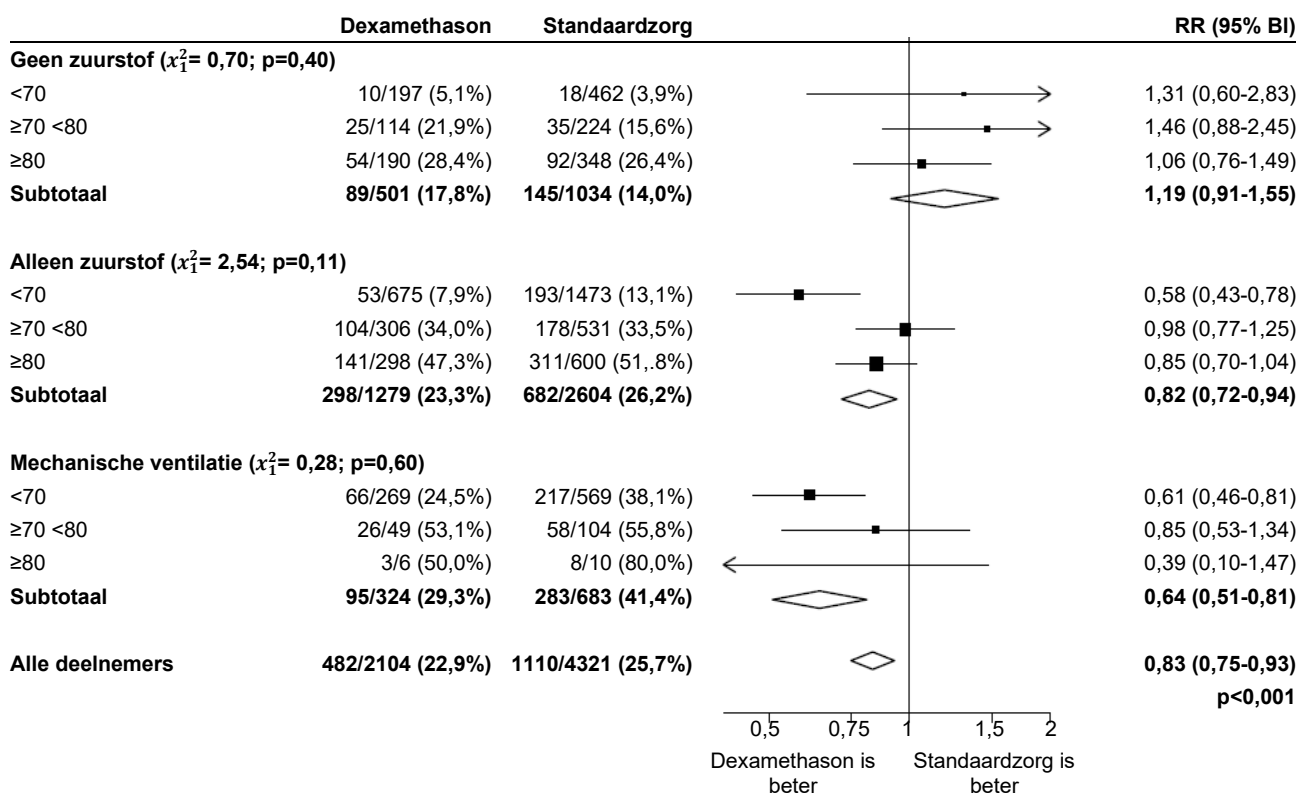
† Uitgesloten van deze categorie zijn patiënten die bij randomisatie invasieve mechanische ventilatie kregen

### Veiligheid

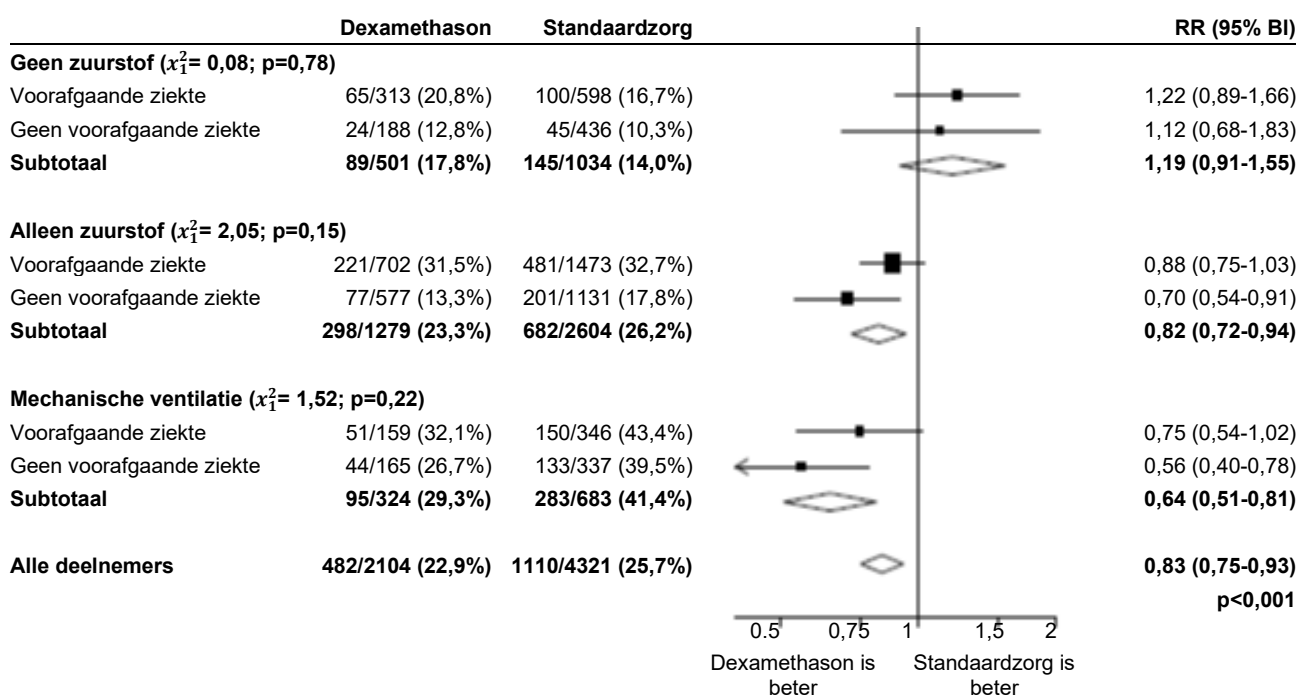
Er waren vier ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE's) met betrekking tot de onderzoeksbehandeling: twee SAE's van hyperglykemie, één SAE van door steroïden geïnduceerde psychose en één SAE van een bloeding in het bovenste deel van het maag-darmkanaal. Alle voorvallen zijn opgelost.

## Subgroepanalyses

### Effecten van toewijzing aan dexamethason op de 28-daagse mortaliteit, naar leeftijd en ademhalingsondersteuning ontvangen bij randomisatie<sup>2</sup>



### Effecten van toewijzing aan dexamethason op de 28-daagse mortaliteit, door ademhalingsondersteuning ontvangen bij randomisatie en voorgeschiedenis van een chronische ziekte,<sup>3</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>)

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Dexamethason bindt dosisafhankelijk aan plasma-albuminen. In zeer hoge concentraties is het grootste deel vrij beschikbaar in bloed. In gevallen van hypoalbuminemie neemt het aandeel van de ongebonden (actief) corticosteroïde toe. Bij mensen worden piekconcentraties van dexamethason in het CSF van circa 1/6 van de plasmaconcentratie ervan gemeten vier uur na intraveneuze toediening van radioactief gelabeld dexamethason.

Met zijn biologische halfwaardetijd van meer dan 36 uur behoort dexamethason tot glucocorticoïden met zeer langdurige werking. Door zijn lange werkingsduur, kunnen accumulatie en overdosering optreden bij dagelijkse, aanhoudende toediening van dexamethason.

De gemiddelde serumeliminatiehalfwaardetijd van dexamethason bij volwassen mensen is ongeveer 250 minuten (+ 80 minuten). Dexamethason wordt grotendeels via de nieren in de urine uitgescheiden als vrije dexamethasonalcohol. Het wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd. De metabolieten, zoals glucuronaten of sulfaat, worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de nieren. Nierschade heeft geen significant effect op de eliminatie van dexamethason. Bij ernstige leverziekte wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### *Acute toxiciteit:*

De LD<sub>50</sub> voor dexamethason is na een eenmalige orale dosis 16 g/kg lichaamsgewicht bij muizen en meer dan 3 g/kg lichaamsgewicht bij ratten, binnen de eerste 7 dagen. Na een eenmalige subcutane toediening is de LD<sub>50</sub> bij muizen meer dan 700 mg/kg lichaamsgewicht en bij ratten ongeveer 120 mg/kg lichaamsgewicht, binnen de eerste 7 dagen. Over een periode van 21 dagen worden deze waarden lager, wat geïnterpreteerd wordt als een gevolg van ernstige infectieziekten veroorzaakt door hormoongeïnduceerde immunosuppressie.

### *Chronische toxiciteit:*

Er zijn geen gegevens over chronische toxiciteit bij mensen of dieren beschikbaar. Er zijn geen aan corticoiden gerelateerde symptomen van intoxicatie bekend. Bij een langdurige behandeling met doses boven de 1,5 mg/dag kunnen duidelijke bijwerkingen verwacht worden (zie rubriek 4.8).

### *Mutageen en carcinogeen potentieel:*

De beschikbare onderzoeksresultaten voor glucocorticoïden vertonen geen bewijs van klinisch relevante genotoxische eigenschappen.

### *Reproductietoxiciteit:*

In onderzoeken bij dieren werd een gespleten verhemelte waargenomen bij ratten, muizen, hamsters, konijnen, honden en primaten; niet bij paarden en schapen. In sommige gevallen gingen deze afwijkingen gepaard met defecten aan het centrale zenuwstelsel en het hart. Bij primaten werden na blootstelling effecten in de hersenen gezien. Bovendien kan de intra-uteriene groei vertraagd zijn. Deze effecten werden allemaal waargenomen bij hoge doseringen.

## 6. PHARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Creatinine  
Natriumcitraat  
Citroenzuurhydraat  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na opening: het geneesmiddel moet onmiddellijk na het openen worden gebruikt.

Na verdunning:

chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 48 uur bij 25 °C, beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk worden gebruikt.

Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

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

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

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

Ampul van 1 ml van helder glas. Doos met 3, 5 en 10 ampullen.

Ampul van 1,8 ml van helder glas. Doos met 3, 5 en 10 ampullen.

Ampul van 2 ml van helder glas. Doos met 3, 5 en 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**

Dexamethasonfosfaat Panpharma 4 mg/ml, oplossing voor injectie wordt bij voorkeur toegediend via directe intraveneuze injectie of geïnjecteerd in de infuuslang. De oplossing voor injectie is verenigbaar met de volgende infusieoplossingen (concentraties van dexamethasonfosfaat tussen 0,1 en 1 mg/ml) en is bedoeld om te gebruiken volgens de in 6.3 vermelde condities:

- isotone zoutoplossing
- Ringer-oplossing
- glucose-oplossing 5%

Bij gebruik in combinatie met oplossingen voor infusie moet rekening worden gehouden met de informatie van elke leverancier over hun oplossingen voor infusie, waaronder informatie over compatibiliteit, contra-indicaties, bijwerkingen en interacties.

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**

PANPHARMA  
Z.I. du Clairay  
35133 Luitré  
Frankrijk

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

RVG 132927

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 2025

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