

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 20 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 55091	
Dexamethasone sodium phosphate 26.31 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productenkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dexamethason CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per ml oplossing voor injectie 26,31 mg dexamethasondinatriumfosfaat overeenkomend met 20 mg dexamethason.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM.

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Shock

Als adjuvans bij heftige allergische en anafylactische reacties.

Hersenoedeem

Dexamethason CF 20 mg/ml is aanbevolen bij cerebraal oedeem optredende bij primaire of metastaserende hersentumoren, neurochirurgische ingrepen, trauma capitis, pseudotumor cerebri en bij voorbereiding op operaties van patiënten met een verhoogde intracraniele druk door een hersentumor waarbij hoge doses nodig zijn.

Toepassing van Dexamethason CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie is geen substituuat voor een zorgvuldig neurologisch onderzoek noch voor een afdoende behandeling, zoals neurochirurgie of een andere specifieke therapie.

COVID-19

Dexamethason CF 20 mg/ml is geïndiceerd bij de behandeling van coronavirusziekte 2019 (COVID-19) bij volwassenen en jongeren (van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg) die aanvullende zuurstoftherapie nodig hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Adjuvans bij heftige allergische en anafylactische reacties:

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW050863	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 20 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 55091	
Dexamethasone sodium phosphate 26.31 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Hersenoedeem

Volwassenen

Initieel 50 mg intraveneus, daarna iedere 2 uur 8 mg op de dagen 1 t/m 3, op dag 4 iedere 2 uur 4 mg, op de dagen 5 t/m 8 iedere 4 uur 4 mg en vervolgens verlagen met 4 mg/dag.

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

Kinderen

- Met een lichaamsgewicht kleiner dan 35 kg: initieel 20 mg intraveneus, daarna iedere 3 uur 4 mg op de dagen 1 t/m 3, op dag 4 iedere 6 uur 4 mg, op dag 5 iedere 6 uur 2 mg en vervolgens de dosering verlagen met 1 mg/dag.
- Met een lichaamsgewicht groter dan 35 kg: initieel 25 mg intraveneus, daarna iedere 2 uur 4 mg op de dagen 1 t/m 3, op dag 4 iedere 4 uur 4 mg, op de dagen 5 t/m 8 iedere 6 uur 4 mg en vervolgens verlagen met 2 mg/dag.

Dexamethason CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie is gecontra-indiceerd bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen; voorzichtigheid is geboden bij kinderen jonger dan 3 jaar (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.8).

Voor de behandeling van COVID-19

Volwassenen

Eenmaal per dag 6 mg intraveneus gedurende maximaal 10 dagen.

Pediatische populatie

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

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

Ouderen, nierfunctiestoornis, leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ulcus ventriculi en duodeni.
- Acute infectieuze processen: virusinfecties en systemische schimmelinfecties (bacteriële infecties: zie rubriek 4.4).
- Parasitaire infecties; tropische worminfecties.
- Na vaccinatie met levend verzwakt virus (zie ook rubriek 4.4).
- Overgevoeligheid voor sulfiet in de anamnese: vooral astmapatiënten kunnen hierop reageren met bronchospasmen en anafylactische shock (zie rubrieken 4.4 en 4.8).
- Te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijnierschorsatrofie kan zich ontwikkelen bij langdurige behandeling en kan jaren na beëindiging van de behandeling voortduren. Om acute adrenale insufficiëntie te voorkomen dient de afbouw van corticosteroïdbehandeling altijd geleidelijk te gebeuren, verspreid over weken of maanden naar gelang de dosis en duur van behandeling. Tussentijds optreden van ziekte, letsel of operaties gedurende langdurige

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW050863	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 20 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 55091	
Dexamethasone sodium phosphate 26.31 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

therapie vereist een tijdelijke dosisverhoging; wanneer langdurige therapie met corticosteroiden kortgeleden is beëindigd kan het nodig zijn om tijdelijk weer met corticoïden te behandelen.

Anti-ontstekings/immunosuppressieve effecten. Corticosteroiden kunnen sommige symptomen van een infectie maskeren en tijdens de behandeling ermee kunnen nieuwe infecties ontstaan. Bij bacteriële infecties moet(en), zo mogelijk, eerst de verwekker(s) worden bepaald. Hierna dient, alvorens met de toediening van glucocorticosteroiden te beginnen, de infectie te worden behandeld.

Vaccins. Toediening van levend-virus vaccins is gecontraïndiceerd bij patiënten die immunosuppressieve doses corticosteroiden krijgen. Als geïnactiveerde virusvaccins of bacteriële vaccins aan patiënten die immunosuppressieve doses corticosteroiden krijgen, worden toegediend, wordt de verwachte serumantistofreactie mogelijk niet verkregen. Er mag echter wel gevaccineerd worden bij patiënten die corticosteroiden bij wijze van substitutietherapie krijgen, bijvoorbeeld bij de ziekte van Addison. Waterpokken en mazelen kunnen bij niet immune kinderen of volwassenen die corticosteroiden gebruiken een ernstiger en fataal beloop hebben. Bij zulke kinderen of volwassenen die deze ziektes niet hebben gehad, moet er extra op worden toegezien dat blootstelling wordt vermeden. Blootgestelde patiënten moeten zich direct onder medische behandeling stellen. Bij blootstelling aan mazelen kan profylaxe met intramusculaire immunoglobulinen (Ig) aangewezen zijn. Bij blootstelling aan waterpokken kan profylaxe met varicella-zoster-immunoglobuline (VZIg) aangewezen zijn. Als waterpokken opgetreden zijn dient behandeling met antivirale middelen te worden overwogen.

Speciale zorg en regelmatige controle van de patiënt is vereist bij gebruik van systemische glucocorticoïden bij patiënten met de volgende aandoeningen:

- Osteoporose (vooral postmenopauzale vrouwen lopen risico)
- Hypertensie of congestief hartfalen
- Bestaande of een historie van ernstige affectiviteitsstoornissen (in het bijzonder bij voorafgaande steroïdpsychoses)
- Diabetes mellitus (of in de familie voorkomende diabetes)
- Tuberculose in de voorgeschiedenis
- Glaucoma (of een voorgeschiedenis van glaucoma)
- Voorafgaande glucocorticoïd-geïnduceerde myopathie
- Gestoorde leverfunctie
- Renale insufficiëntie
- Epilepsie
- Peptische ulceratie
- Recent myocardinfarct
- Herpes simplex oculi
- Hypothyreoïdie
- Latente of manifeste amoebiasis of strongyloidiasis
- Niet specifieke colitis ulcerosa als er kans op perforatie, abces of andere pyogene infectie bestaat.

Glucocorticoïden kunnen bij jonge kinderen, jongeren en adolescenten vertraging van de groei veroorzaken die irreversibel kan zijn. Om deze reden behoort Dexamethason CF 20 mg/ml oplossing voor injectie met voorzichtigheid bij kinderen te worden gebruikt. Om groeiremming te voorkomen moet bij kinderen, meer nog dan bij volwassenen, worden gestreefd naar een alternerende dosering.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW050863	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 20 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 55091	
Dexamethasone sodium phosphate 26.31 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

Bij ouderen kunnen de algemeen nadelige effecten van systemische glucocorticoïden ernstiger gevolgen hebben met name bij osteoporose, hypertensie, hypokaliëmie, diabetes, vatbaarheid voor infecties en het dunner worden van de huid. Nauwgezette klinische supervisie is noodzakelijk ter voorkoming van levensbedreigende reacties.

Corticosteroïden dienen niet gebruikt te worden voor het behandelen van hoofdtrauma of een beroerte, omdat het effect ervan twijfelachtig is of zelfs schadelijk zou kunnen zijn.

Na een langdurige therapie kan het staken van corticosteroïden een corticosteroïd-onthoudingssyndroom tot gevolg hebben, begeleid door koorts, myalgie, arthralgie en malaise. Dit kan zelfs optreden zonder tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie.

Gemiddelde en hoge doses hydrocortison en cortison kunnen bloeddrukverhoging, zout- en waterretentie en verhoogde kaliumexcretie veroorzaken. Deze bijwerkingen zijn bij de synthetische derivaten minder waarschijnlijk behalve bij toepassing van hoge doses. Beperking van het zoutgebruik en extra kalium kunnen nodig zijn. Alle corticosteroïden verhogen de calciumuitscheiding.

Corticosteroïden kunnen algemene schimmelinfecties verergeren en dienen daarom niet in aanwezigheid van dergelijke infecties te worden toegepast.

Langdurig corticosteroïdgebruik kan aanleiding geven tot subcapsulaire cataracten en glaucoom met mogelijke beschadiging van de gezichtsenuw en kan het ontstaan van secundaire ooginfecties door fungi en virussen bevorderen.

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.

Hypertrofische cardiomyopathie

Hypertrofische cardiomyopathie werd gemeld na systemische toediening van corticosteroïden, 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).

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

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

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW050863	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 20 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 55091	
Dexamethasone sodium phosphate 26.31 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

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

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

Hulpstoffen

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

Dit geneesmiddel bevat 10,5 mg benzylalcohol per ml.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

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

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

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

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

Dit geneesmiddel bevat 2,94 mg natrium per ml overeenkomend met 0,15% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g door een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Rifampicine, rifabutine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon en aminoglutetimide versterken het metabolisme van glucocorticoïden en kunnen de therapeutische effecten reduceren. Deze wisselwerkingen kunnen de dexamethasontest verstoren.
- De effecten van hypoglycemische agentia (inclusief insuline), antihypertensiva en diuretica worden geantagoneerd door glucocorticoïden.
- De effecten van anticholinesterase worden geantagoneerd door glucocorticoïden bij myasthenia gravis.
- Gelijktijdig gebruik van kaliumonttrekkende diuretica (zoals acetazolamide en thiazidediuretica) en glucocorticoïden kan resulteren in ernstige hypokaliëmie.
- Corticosteroïden kunnen het effect van coumarinederivaten beïnvloeden. De prothrombinetijd moet bij patiënten die tegelijkertijd corticosteroïden en anticoagulantia van het coumarinetype gebruiken dan ook regelmatig worden gecontroleerd. De renale klaring van salicylaten wordt door glucocorticoïden verhoogd en onthouding van steroïd kan resulteren in salicylaatvergiftiging.
- Bij de combinatie van dexamethason met ulcerogene stoffen (bijvoorbeeld prostaglandine-synthetaseremmers) moet rekening worden gehouden met een additief ulcerogeen effect.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van dexamethason voor de behandeling van de zwangere zelf (maternale indicatie) bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid voor de embryonale en foetale ontwikkeling te beoordelen. Passage door de placenta is aanzienlijk: foetale serumconcentraties zijn gelijk aan de maternale concentraties. Farmacologische effecten (o.a. remming van de

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW050863	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 20 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 55091	
Dexamethasone sodium phosphate 26.31 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

bijnierschorsfunctie) bij de ongeborene/ neonat zijn te verwachten. Gegevens uit dierstudies hebben effecten op de embryonale en foetale ontwikkeling aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

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.

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

Het is niet bekend in hoeverre dexamethason wordt uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien corticosteroiden in het algemeen wel in de moedermelk terecht komen, en gezien de ontbrekende ervaring, wordt het geven van borstvoeding tijdens de behandeling met dexamethason ontraden.

Toediening van benzylalcohol bevattende producten tijdens de bevalling van een prematuur kind moet vermeden worden gezien de mogelijke toxiciteit van benzylalcohol voor het premature kind.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van spierzwakte, spieratrofie, visusstoornissen en stemmingsveranderingen (euforie, depressies).

4.8 Bijwerkingen

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

Infecties en parasitaire aandoeningen

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

- Erythrocytose en granulocytose
- Lymfopenie en eosinopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

- Overgevoeligheid of anafylactische reacties
- Immunosuppressie
- Overgevoeligheidsreacties op sulfiet variërend van lichte astmatische aanvallen tot soms fatale anafylactische shock kunnen optreden (zie rubrieken 4.3. en 4.4).
- De hulpstof benzylalcohol kan toxische of anafylactoïde reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW050863	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 20 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 55091	
Dexamethasone sodium phosphate 26.31 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Endocriene aandoeningen

- Remming van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsstelsel (als gevolg van een negatieve terugkoppeling door het exogene steroïd) met kans op bijnierschorsinsufficiëntie wanneer de patiënt wordt blootgesteld aan stress (trauma, operatie, infectie)
- Ontwikkeling van het syndroom van Cushing
- Hirsutisme
- Groeiremming bij kinderen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

- Natrium- en vochtretentie
- Verminderde koolhydraattolerantie, waardoor een latente diabetes manifest kan worden en bij bekende diabetes een verhoogde behoefte kan ontstaan aan orale bloedsuikerverlagende middelen of insuline
- Centripetale vetzucht (gelaat, romp), versterkt door toename van de eetlust (te beperken door dieetmaatregelen)
- Toename van de eetlust

Psychische stoornissen

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

Zenuwstelselaandoeningen

- Verhoogde intracraniale druk met papiloedeem (pseudotumor cerebri), vooral bij kinderen tijdens of vlak na snelle onttrekking
- Convulsies
- Hoofdpijn

Oogaandoeningen

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

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

- Vertigo

Hartaandoeningen

- Decompensatio cordis bij gepredisponeerde patiënten
- Hypertrofische cardiomyopathie bij premature zuigelingen (zie rubriek 4.4)

Bloedvataandoeningen

- Hypertensie
- Petechiae
- Ecchymoses

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW050863	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 20 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 55091	
Dexamethasone sodium phosphate 26.31 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

- Trombo-embolie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

- Hik

Maagdarmstelselaandoeningen

- Ulcus pepticum met verhoogde kans op bloeding en (gemaskeerde!) perforatie
- Oesophagitis
- Pancreatitis
- Nausea
- Opgezette buik

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Huidatrofie met grote kans op onderhuidse bloedingen ("easy bruising")
- Erytheem van het gelaat
- Acne
- Onderdrukte huidreacties bij huidtests
- Allergische reacties, bijvoorbeeld urticaria.
- Toegenomen transpiratie
- Allergische dermatitis

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

- Spierzwakte en spieratrofie (steroïdmyopathie)
- Osteoporose met kans op compressiefracturen van de wervels
- Pathologische fracturen van de pijpbeenderen
- Aseptische necrose, van femur- en humeruskop
- Peesbreuk
- Tendinitis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

- Verstoord menstratiepatroon

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

Onderzoeken

- Negatieve stikstofbalans door eiwitafbraak
- Gewichtstoename
- Kaliumdepletie met hypokaliëemische alkalose

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW050863	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 20 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 55091	
Dexamethasone sodium phosphate 26.31 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Glucocorticoïden zijn dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC code: H02AB02

Dexamethason is een synthetisch bijnierschors hormoon met glucocorticoïde werking. Het heeft een 6 maal grotere anti-inflammatoire activiteit van prednisolon en 25 maal die van het natuurlijke glucocorticoïd van de bijnierschors, hydrocortison. Dexamethason heeft vrijwel geen invloed op de water- en natriumhuishouding en is daardoor met name geschikt voor gebruik bij patiënten met decompensatio cordis of hypertensie.

Glucocorticosteroïden hebben voornamelijk een stimulerend effect op de koolhydraatstofwisseling, daarnaast tal van andere effecten, waaronder die op de eiwitstofwisseling. Zij worden echter vooral om de volgende eigenschappen toegepast: onderdrukking van ontstekingsreacties (antiflogistische werking) en onderdrukking van (auto-)immunprocessen. Aangezien de effecten langer aanhouden dan de plasmaconcentraties, is de biologische halfwaardetijd meer van belang. Vanwege de lange biologische halfwaardetijd (36-54 uur) is dexamethason speciaal geschikt in gevallen waarin continue glucocorticoïde werking is gewenst.

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

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

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

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

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

Primair eindpunt

¹ www.recoverytrial.net

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW050863	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 20 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 55091	
Dexamethasone sodium phosphate 26.31 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

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

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

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

Secundaire eindpunten

Patiënten in de dexamethasongroep hadden een kortere opnameduur dan die in de groep met de gebruikelijke zorg (mediaan, 12 dagen vs. 13 dagen) en een grotere kans op levend ontslag binnen 28 dagen (rate ratio, 1,10; 95% BI, 1,03 tot 1,17).

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

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

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

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

Veiligheid

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

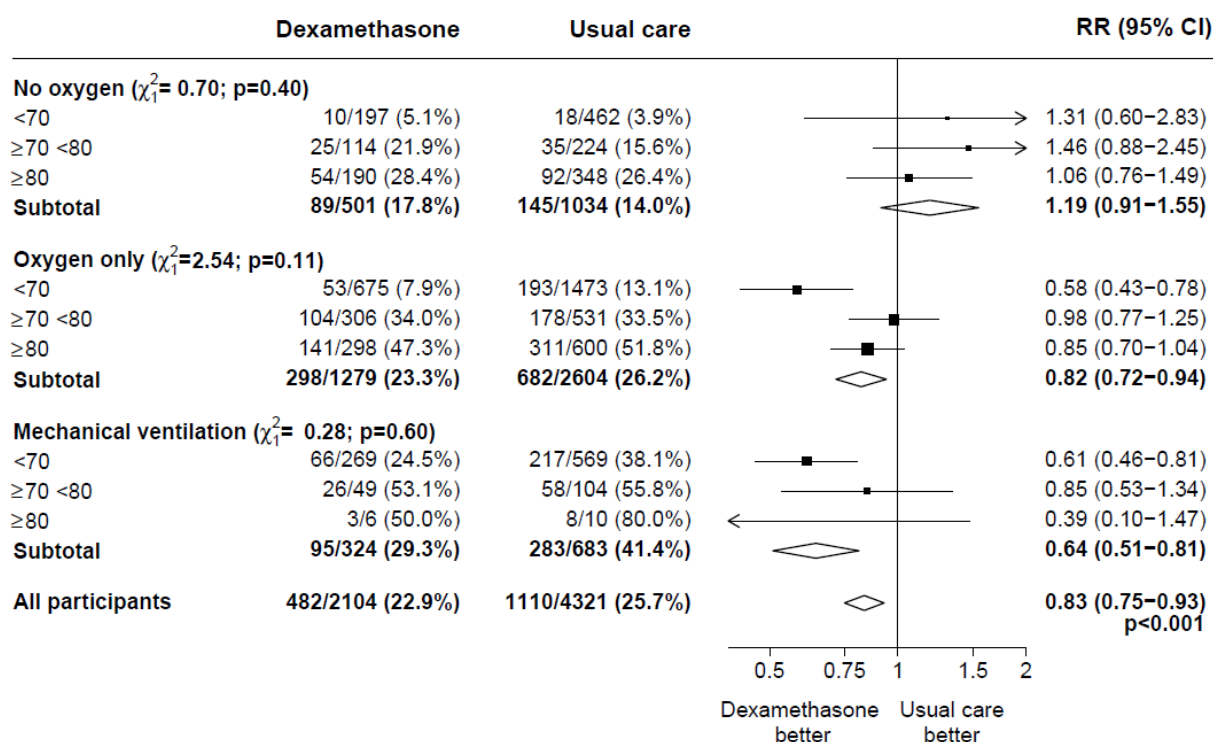
Subgroepanalyses

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

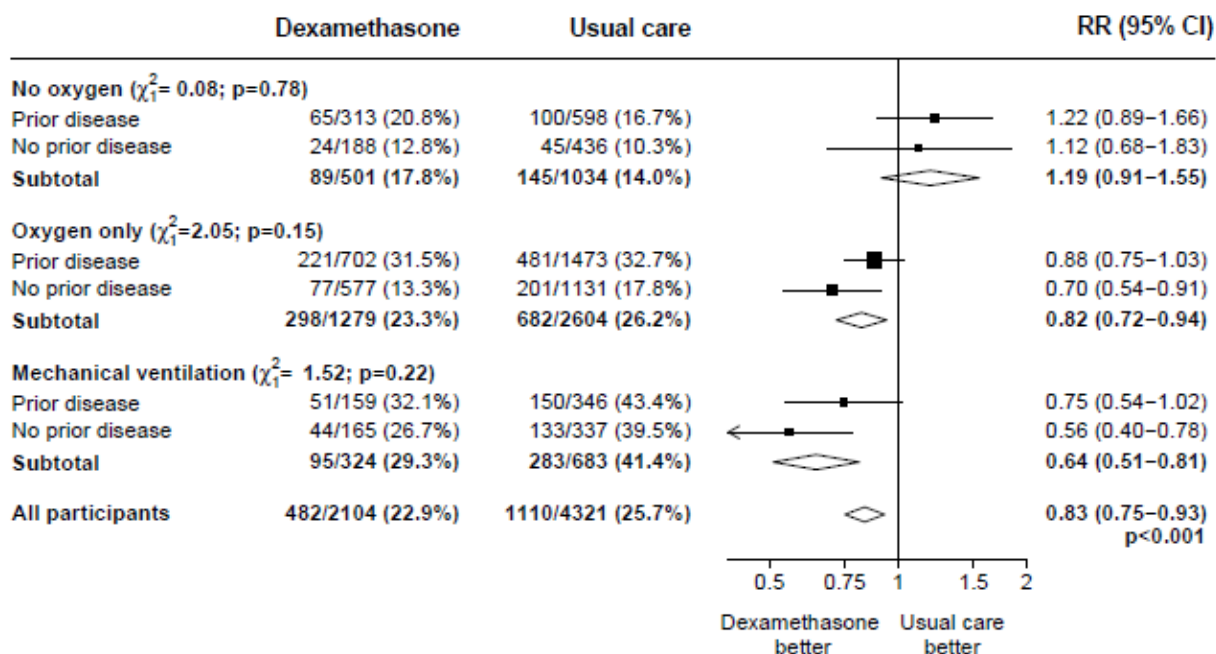
² (bron: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/1101/2020.06.22.20137273>)

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW050863	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 20 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 55091	
Dexamethasone sodium phosphate 26.31 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11



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



³ (bron: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW050863	Rev. 10.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	----------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 20 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 55091	
Dexamethasone sodium phosphate 26.31 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening wordt het dexamethasondinatriumfosfaat snel gehydrolyseerd tot dexamethason.

Distributie

Dexamethason wordt gebonden aan plasma-eiwitten (tot 77%), voornamelijk albumine. Dexamethason passeert de placenta en kan worden uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie en eliminatie

Metabolisme in de lever is langzaam en de klaring van dexamethason kan versneld worden door gelijktijdig gebruik van enzyminductoren (zie rubriek 4.5, *Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie*). Uitscheiding vindt hoofdzakelijk plaats via de urine als onveranderd dexamethason en als ongeconjugeerde metabolieten. De halfwaardetijd in plasma is 3,5-4,5 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol; glycerol (E422); natriumcitraat (E331); natriumedetaat; natriumhydroxide (E524); natriummetabisulfit (E223); stikstof (E941), water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampul, kleurloos glas, met een nominaal volume van 1 ml of 5 ml; 1, 10, 50 of 100 ampullen per kartonnen omverpakking. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen bij het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW050863	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Dexamethason CF 20 mg/ml , oplossing voor injectie	RVG 55091	
Dexamethasone sodium phosphate 26.31 mg/ml		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 55091, Dexamethason CF 20 mg/ml, oplossing voor injectie.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 november 1978.
Datum verlenging van de vergunning: 17 november 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8: 10 december 2021

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW050863	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------