

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dexamethason Prolepha 4 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul van 1 ml bevat 4 mg dexamethasonfosfaat (als dexamethasonnatriumfosfaat). Elke ampul van 2 ml bevat 8 mg dexamethasonfosfaat (als dexamethasonnatriumfosfaat).

Hulpstof met bekend effect: natrium. Elke ampul van 1 ml bevat 3,12 mg natrium. Elke ampul van 2 ml bevat 6,24 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie

Heldere, kleurloze tot lichtgeelachtige oplossing, pH 7,0 tot 8,5.

Osmolaliteit: 160 tot 230 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Systemisch gebruik

- Hersenoedeem geassocieerd met hersentumor, neurochirurgische ingrepen, hersenabces, bacteriële meningitis
- Polytraumatische shock/profylaxe van posttraumatisch shock-longsyndroom
- Ernstige, acute astma-aanval
- Initiële parenterale behandeling van uitgebreide, acute, ernstige huidziekten zoals erythrodermie, pemphigus vulgaris, acuut eczeem
- Initiële parenterale behandeling van auto-immuunziekten zoals systemische lupus erythematosus (vooral viscerale vormen)
- Actieve reumatoïde artritis met een ernstig, progressief beloop, b.v. snel voortschrijdende destructieve vormen en/of met extra-articulaire manifestaties
- Ernstige infectieziekten met toxische aandoeningen (bijv. tuberculose, tyfus, brucellose) alleen met gelijktijdige anti-infectieuze therapie
- Palliatieve therapie van kwaadaardige tumoren
- Profylaxe en behandeling van postoperatief of door cytostatica geïnduceerd braken als onderdeel van anti-emetische regimes
- Dexamethason Prolepha is geïndiceerd voor de behandeling van de ziekte van coronavirus 2019 (COVID-19) bij volwassen en adolescente patiënten (van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minimaal 40 kg) die aanvullende zuurstoftherapie nodig hebben.

Lokale toepassing

- *Intra-articulaire injectie*: aanhoudende ontsteking van één of enkele gewrichten na algemene behandeling van chronische inflammatoire gewrichtsziekten, geactiveerde osteoartritis, acute vormen van periarthropathia humeroscapularis
- *Infiltratietherapie (indien strikt geïndiceerd)*: niet-bacteriële tenosynovitis en bursitis, periarthropathie, insertionele tendinopathie
- *Oftalmologie*: subconjunctivale toediening bij niet-infectieuze keratoconjunctivitis, scleritis (behalve necrotiserende scleritis), uveitis anterior en intermedia.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering hangt af van de aard en ernst van de ziekte en de individuele reactie van de patiënt op de behandeling. Over het algemeen worden relatief hoge initiële doses toegediend, en deze zouden bij acute ernstige vormen aanzienlijk hoger moeten zijn dan bij chronische ziekten.

Wanneer hoge doses nodig zijn in een enkele behandeling, moet worden overwogen geneesmiddelen te gebruiken die dexamethason bevatten in een hogere sterkte/hoeveelheid.

Tenzij anders voorgeschreven gelden de volgende doseringsaanbevelingen:

Systemische toediening

Hersenoedeem

- Afhankelijk van de oorzaak en ernst, startdosis van 8-10 mg (tot 80 mg) i.v., gevolgd door 16-24 mg (tot 48 mg)/dag i.v., verdeeld over 3-4 (tot 6) individuele doses gedurende 4-8 dagen. Een langdurige, lagere dosering van Dexamethason Prolepha kan nodig zijn tijdens bestraling en bij de 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 vóór de eerste toediening van het antibioticum.

Polytraumatische shock/profylaxe van posttraumatisch shock-longsyndroom

- *Volwassenen:* aanvankelijk 40-100 mg i.v., een herhaalde dosis na 12 uur of 16-40 mg elke 6 uur gedurende 2-3 dagen.
- *Pediatrie patiënten:* aanvankelijk 40 mg i.v., een herhaalde dosis na 12 uur of 16-40 mg elke 6 uur gedurende 2-3 dagen.

Ernstige acute astma-aanval

- *Volwassenen:* 8-20 mg i.v. zo vroeg mogelijk, indien nodig herhaalde injecties van 8 mg om de 4 uur.
- *Pediatrie patiënten:* 0,15-0,3 mg/kg lichaamsgewicht i.v. aanvankelijk als bolus, daarna 0,3 mg/kg elke 4-6 uur.

Aminofylline en secretolytica kunnen aanvullend worden toegediend.

Acute huidziekten

- Afhankelijk van de aard en omvang van de ziekte, dagelijkse doses van 8-40 mg i.v., in ernstige gevallen tot 100 mg. Gevolgd door een behandeling met afnemende doses.

Actieve fasen van reumatische systeemziekten

- Systemische Lupus Erythematosus: 6-16 mg/dag.

Actieve reumatoïde artritis met een ernstig, progressief beloop

- in snel destructieve vormen 12-16 mg/dag, bij extra-artculaire manifestaties 6-12 mg/dag.

Ernstige infectieziekten, toxische toestanden (bijv. tuberculose, tyfus; alleen bij gelijktijdige anti-infectieuze therapie)

- 4-20 mg/dag i.v., in eenmalige gevallen (bijv. tyfus), aanvankelijk maximaal 200 mg.

Palliatieve behandeling van kwaadaardige tumoren

- aanvankelijk 8-16 mg/dag, bij langdurige behandeling 4-12 mg/dag.

Profylaxe en behandeling van cytostatisch geïnduceerd braken in anti-emetische regimes

- 10-20 mg i.v. vóór aanvang van de chemotherapie, daarna indien nodig 4-8 mg, 2-3 maal daags gedurende 1-3 dagen (matig emetogene chemotherapie), of maximaal 6 dagen (sterk emetogene chemotherapie).

Profylaxe en behandeling van postoperatief braken

- *Volwassenen*: een enkele dosis van 8-20 mg i.v. vóór het begin van de operatie;
- *Pediatrische patiënten* (bij kinderen ouder dan 2 jaar): 0,15-0,5 mg/kg lichaamsgewicht (max. tot 16 mg).

Behandeling van Covid-19

- *Volwassen patiënten* 7,2 mg i.v. dexamethasonfosfaat (overeenkomend met 6 mg dexamethason i.v.), eenmaal daags gedurende maximaal 10 dagen.
- *Bij pediatrische patiënten* (adolescenten van 12 jaar en ouder) wordt aanbevolen om 7,2 mg dexamethasonfosfaat/dosis i.v. (overeenkomend met 6 mg dexamethason) eenmaal daags gedurende maximaal 10 dagen. De duur van de behandeling moet worden bepaald door de klinische respons en de individuele behoeften van de patiënt.
- *Ouderen, nierfunctiestoornis, leverfunctiestoornis*: Er is geen dosisaanpassing nodig.

Lokale toediening

Lokale infiltratie- en injectietherapie wordt gewoonlijk uitgevoerd met 4-8 mg; 2 mg dexamethasonnatriumfosfaat is voldoende indien geïnjecteerd in kleine gewrichten of toegediend via subconjunctivale injectie.

Wijze van toediening

Dexamethason Prolepha moet worden toegediend via een langzame (meer dan 2-3 minuten) intraveneuze injectie of via een infuus, maar kan ook intramusculair worden toegediend als er problemen optreden met de veneuze toegang en de bloedcirculatie voldoende is.

Dexamethason Prolepha kan ook worden toegediend via infiltratie en via intra-articulaire of subconjunctivale injectie. De duur van de behandeling is afhankelijk van de indicatie.

Bij hypothyreoïdie of levercirrose kunnen lage doses voldoende zijn, of kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn.

Toediening via intra-articulaire injectie moet worden beschouwd als een open-gewrichtsprocedure en moet worden uitgevoerd onder strikt aseptische omstandigheden. Een enkele intra-articulaire injectie is doorgaans voldoende voor effectieve symptoomverlichting. Mocht een herhaalde injectie noodzakelijk zijn, dan mag deze niet eerder dan na 3-4 weken worden toegediend. Er mogen niet meer dan 3-4 injecties per gewricht worden gebruikt. Een medische controle van het gewricht is vereist, vooral na herhaalde injecties.

Infiltratie: Het gebied met de grootste pijn of peesaanhechtingen wordt geïnfiltrerd met Dexamethason Prolepha.

Let op: injecteer niet in de pees! Frequentie injecties moeten worden vermeden en strikte aseptische voorzorgsmaatregelen moeten in acht worden genomen.

Geschiktheid voor gebruik

Er mogen alleen heldere oplossingen worden gebruikt. De inhoud van de ampul is bedoeld voor eenmalige opname. Eventuele resterende oplossing voor injectie moet worden weggegooid.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Intra-articulaire injectie is gecontra-indiceerd:

- als er een infectie aanwezig is in of in de directe omgeving van het te behandelen gewricht
- bij bacteriële artritis
- instabiliteit van het te behandelen gewricht
- neiging tot bloeden (spontaan of als gevolg van anticoagulantia)
- bij periarticulaire calcificatie
- bij avasculaire botnecrose
- bij peesruptuur
- bij Charcot-voet (neuropathische artropathie)

Infiltratie zonder causale aanvullende behandeling is gecontra-indiceerd als er een infectie aanwezig is in het toedieningsgebied, evenals subconjunctivale toediening bij virale, bacteriële en mycotische oogaandoeningen of verwondingen en zweren aan het hoornvlies.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij gebruik van Dexamethason Prolepha zijn enkele gevallen van ernstige anafylactische reacties met circulatoire collaps, hartstilstand, aritmie, bronchospasme en/of hypotensie of hypertensie waargenomen.

Door immunosuppressie kan behandeling met Dexamethason Prolepha 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 een diagnose moeilijker wordt. Latente infecties, zoals tuberculose of hepatitis B, kunnen worden gereactiveerd.

In gevallen van bijzondere fysieke stresssituaties (trauma, operatie, bevalling, enz.) tijdens de behandeling met Dexamethason Prolepha kan een tijdelijke dosisverhoging nodig zijn.

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

Behandeling met Dexamethason Prolepha mag alleen worden toegediend bij de strengste indicaties en, indien nodig, aanvullende gerichte anti-infectieuze behandeling als een van de volgende zaken aanwezig is:

- acute virusinfecties (hepatitis B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, herpetische keratitis)
- HBsAG-positieve chronische actieve hepatitis
- ongeveer 8 weken vóór en 2 weken na vaccinaties met levende vaccins
- systemische mycosen en parasitoses (bijv. nematoden)
- bij patiënten met vermoedelijke of bevestigde strongyloïdiosis (infectie met draadwormen) kunnen glucocorticoiden leiden tot activering en massale proliferatie 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.

Bovendien mag de behandeling met Dexamethason Prolepha alleen worden toegediend bij strikte indicaties en moet, indien nodig, een aanvullende specifieke behandeling worden gegeven voor:

- maag-darmzweren
- osteoporose
- ernstige hartinsufficiëntie
- hoge bloeddruk die moeilijk onder controle te houden is
- diabetes mellitus die moeilijk onder controle te houden is
- psychiatrische stoornissen (ook in het verleden), waaronder suïcidaliteit: neurologische of psychiatrische monitoring wordt aanbevolen

- nauwe- en wijdehoekglaucoom: oogheelkundige controle en aanvullende therapie worden aanbevolen
- Ulceraties van het hoornvlies en letsel aan het hoornvlies: oogheelkundige controle en aanvullende therapie worden aanbevolen

Vanwege het risico op darmperforatie mag Dexamethason Prolepha alleen worden gebruikt onder dringende indicatie en onder passende monitoring voor:

- ernstige colitis ulcerosa met dreigende perforatie, mogelijk zonder peritoneale irritatie
- diverticulitis
- enteroanastomose (onmiddellijk postoperatief).

Tekenen van peritoneale irritatie na gastro-intestinale perforatie kunnen ontbreken bij patiënten die hoge doses glucocorticoïden krijgen.

Bij het toedienen van Dexamethason Prolepha aan diabetici moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van een grotere behoefte aan insuline of orale antidiabetica.

Regelmatige controle van de bloeddruk is noodzakelijk tijdens de behandeling met Dexamethason Prolepha, vooral 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 worden gecontroleerd.

Bij hoge doses dexamethason kan bradycardie optreden.

Er kunnen ernstige anafylactische reacties optreden.

Het risico op peesaandoeningen, tendinitis en peesruptuur is groter als fluorochinolonen en glucocorticoïden samen worden toegediend.

Een gelijktijdige myasthenia gravis kan aanvankelijk verergeren tijdens de behandeling met Dexamethason Prolepha.

Vaccinaties met geïnactiveerde vaccins zijn over het algemeen mogelijk. Er moet echter worden opgemerkt dat de immunrespons en dus het vaccin kunnen worden aangetast bij hogere doses corticosteroiden.

Bij hoge doses moeten voldoende kaliuminname en natriumbeperving worden gewaarborgd en moeten de serumkaliumspiegels worden gecontroleerd.

Abrupt stopzetten van de behandeling na ongeveer 10 dagen kan resulteren in een exacerbatie of terugval van de onderliggende ziekte en acute bijnierschorsinsufficiëntie/ cortisonontwenningssyndroom; daarom moet de dosis langzaam worden verlaagd als de behandeling moet worden stopgezet.

Bepaalde virusziekten (waterpokken, mazelen) kunnen zeer ernstig zijn bij patiënten die worden behandeld met glucocorticoïden. Immungecompromitteerde patiënten zonder eerdere waterpokken- of mazeleninfectie lopen een bijzonder risico. Als deze patiënten tijdens de behandeling met Dexamethason Prolepha in contact komen met mensen die besmet zijn met mazelen of waterpokken, moet indien nodig een preventieve behandeling worden gestart.

Tijdens postmarketingervaring is tumorlyssyndroom (TLS) gemeld bij patiënten met hematologische maligniteiten na gebruik van dexamethason alleen of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen. Patiënten met een hoog risico op TLS, zoals patiënten met een hoge proliferatieve snelheid, hoge tumorlast en hoge gevoeligheid voor cytotoxische middelen, moeten nauwlettend worden gevolgd en passende voorzorgsmaatregelen worden genomen.

Feochromocytoomcrisis

Er is melding gemaakt van een feochromocytoomcrisis, die fataal kan zijn, na toediening van systemische corticosteroïden. Corticosteroïden mogen alleen worden toegediend aan patiënten met een vermoedelijk of geïdentificeerd feochromocytoom na een passende risico-batenanalyse.

Visuele stoornis

Visuele stoornissen kunnen gemeld worden bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Als een patiënt symptomen vertoont zoals wazig zien of andere visuele stoornissen, moet worden overwogen 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 corticosteroïden.

Intraveneuze toediening dient plaats te vinden door middel van een langzame (meer dan 2-3 minuten) injectie, aangezien bijwerkingen zoals onplezierig prikkelen of paresthesie kunnen optreden als de injectie te snel wordt uitgevoerd.

Dexamethason Prolepha is bedoeld voor kortdurend gebruik. Bij onjuist gebruik gedurende een langere periode moeten aanvullende waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen worden overwogen, zoals beschreven voor langdurige toediening van geneesmiddelen die glucocorticoïden bevatten.

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

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

Lokaal oogheelkundig gebruik

Het syndroom van Cushing en/of bijniersuppressie kunnen optreden na systemische absorptie van oftalmisch 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.

Pediatrische populatie

Premature neonaten

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

In de groeifase van kinderen moet de baten-risicoverhouding van de behandeling met Dexamethason Prolepha zorgvuldig worden afgewogen.

Hypertrofische cardiomyopathie

Hypertrofische cardiomyopathie werd gemeld na systemische toediening van corticosteroïden, waaronder dexamethason, aan te vroeg geboren kinderen. In de meeste gemelde gevallen was dit reversibel na stopzetting van de behandeling. Bij premature zuigelingen die worden behandeld met systemisch dexamethason dient een diagnostische evaluatie en monitoring van de hartfunctie en -structuur te worden uitgevoerd (rubriek 4.8).

Oudere patiënten

Omdat oudere patiënten een verhoogd risico op osteoporose lopen, moet de baten-risicoverhouding van de behandeling met Dexamethason Prolepha zorgvuldig worden afgewogen.

Het gebruik van Dexamethason Prolepha kan leiden tot positieve resultaten bij dopingcontroles.

Dexamethason Prolepha bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 3,12 mg natrium per ampul van 1 ml, overeenkomend met 0,15% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 6,24 mg natrium per ampul van 2 ml, overeenkomend met 0,30% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Oestrogenen (bijv. orale anticonceptiva)

De halfwaardetijd van glucocorticoïden kan verlengd zijn. Daarom kan het effect van corticoïden worden versterkt.

Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren, zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, barbituraten en primidon

Het effect van corticoïden kan verminderd zijn.

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 corticosteroïden. Als dit het geval is, moeten de patiënten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde-effecten.

Efedrine

Het metabolisme van glucocorticoïden 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 kaliumgebrek.

Saluretica/laxeermiddelen

De kaliumuitscheiding kan verhoogd zijn.

Antidiabetica

Het hypoglykemische effect kan verminderd zijn.

Cumarinderivaten

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 gastro-intestinale zweren en bloedingen is verhoogd.

Niet-depolariserende spierverslappers

Het spierontspannende effect kan langer aanhouden.

Atropine, andere anticholinergica

Bij gelijktijdig gebruik zijn extra intraoculaire drukverhogingen mogelijk.

Praziquantel

Corticosteroïden 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. Daarnaast, voor ciclosporine: De bloedspiegels van ciclosporine zijn verhoogd: Er is een verhoogd risico op aanvallen.

Fluorochinolonen

Kan het risico op peesaandoeningen vergroten.

Effect op onderzoeksmethoden

Huidreacties bij allergietesten kunnen worden onderdrukt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dexamethason passeert de placenta. Tijdens de zwangerschap, vooral in het eerste trimester, mag dit geneesmiddel alleen 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 corticosteroiden aan drachtige dieren kan afwijkingen in de ontwikkeling van de foetus veroorzaken, waaronder een gespleten gehemelte, intra-uteriene groeivertraging en effecten op de groei en ontwikkeling van de hersenen. Er is geen bewijs dat corticosteroiden resulteren in een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen, zoals een gespleten gehemelte/lip bij mensen (zie rubriek 5.3).

Als glucocorticoïden tegen het einde van de zwangerschap worden toegediend, bestaat er een risico op atrofie van de foetale bijnierschors, waardoor vervangingstherapie bij de pasgeborene noodzakelijk kan zijn, die langzaam moet worden afgebouwd.

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

Borstvoeding

Dexamethason wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen gevallen bekend van schade aan het kind. Niettemin moet het geneesmiddel tijdens de borstvoeding onder strikte indicaties worden gebruikt. Als de ziekte hogere doses vereist, moet de borstvoeding worden gestaakt.

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

Er zijn geen aanwijzingen dat Dexamethason Prolepha invloed heeft op het vermogen om actief aan het wegverkeer deel te nemen of machines te bedienen; hetzelfde geldt voor het werken zonder veilige houvast.

4.8 Bijwerkingen

Het risico op bijwerkingen is laag tijdens kortdurende behandeling met dexamethason, met uitzondering van parenterale therapie met hoge doses waarbij veranderingen in de elektrolyten, het optreden van oedeem, mogelijk een stijging van de bloeddruk, hartstilstand, hartritme stoornissen of convulsies kunnen optreden, en klinische manifestaties van infecties kunnen ook worden waargenomen tijdens kortdurende behandeling. Er moet aandacht worden besteed aan mogelijke

maag- en darmzweren (vaak veroorzaakt door stress), omdat behandeling met corticoïden de symptomen ervan kan verminderen en de glucosetolerantie kan verminderen.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden; ze zijn sterk afhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling, dus de frequentie ervan kan niet worden gespecificeerd:

Infecties en parasitaire aandoeningen

Maskering van infecties, manifestatie en verergering van virale infecties, schimmelinfecties, bacteriële, parasitaire en opportunistische infecties, activering van strongyloïdiasis (zie rubriek 4.4).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Matige leukocytose, lymfocytopenie, eosinopenie, polycytemie.

Immuunsysteemaandoeningen

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

Endocriene aandoeningen

Cushing-syndroom (typische symptomen: maangezicht, centrale obesitas en overvloed), bijniersuppressie (zie rubriek 4.4).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

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

Psychische stoornissen

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

Zenuwstelselaandoeningen

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

Oogaandoeningen

Cataract, vooral met posterieure subcapsulaire troebeling, glaucoom, verslechtering van de symptomen geassocieerd met hoornvlieszweren, toegenomen optreden van virale, schimmel- en bacteriële infecties van het oog, verslechtering van bacteriële infecties van het hoornvlies, ptosis, mydriasis, chemose, iatrogene sclerale perforatie, chorioretinopathie. Zeldzame gevallen van reversibele exoftalmus, en na subconjunctivale toediening ook herpes simplex keratitis, corneaperforatie in gevallen van bestaande keratitis, wazig zien (zie ook rubriek 4.4).

Hartaandoeningen

Hypertrofische cardiomyopathie bij te vroeg geboren kinderen (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen

Hypertensie, verhoogd risico op atherosclerose en trombose, vasculitis (ook als ontwenningssyndroom na langdurige therapie), verhoogde capillaire kwetsbaarheid.

Maagdarmstelselaandoeningen

Maagdarmzweren, gastro-intestinale bloedingen, pancreatitis, maagklachten, hik.

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Stoornissen in de secretie van geslachtshormonen (dus: 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), vooral 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.

4.9 Overdosering

Acute intoxicaties met dexamethason zijn niet bekend. In geval van chronische overdosering kan een toename van bijwerkingen (zie rubriek 4.8), met name endocriene, metabolische en elektrolytengerelateerde effecten, worden verwacht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Dexamethason is een mono-gefluoreerde glucocorticoïde met uitgesproken anti-allergische, ontstekingsremmende en membraanstabilerende eigenschappen en effecten op het koolhydraat-, eiwit- en vetmetabolisme.

Dexamethason heeft een ongeveer 7,5 keer groter glucocorticoïde effect dan prednisolon en prednison, en vergeleken met hydrocortison is het 30 keer effectiever, zonder mineralocorticoïde effecten.

Glucocorticoïden, zoals dexamethason, oefenen hun biologische effecten uit door de transcriptie van voor corticosteroïden gevoelige genen te activeren. De ontstekingsremmende, immunosuppressieve en antiproliferatieve effecten worden veroorzaakt door verminderde vorming, afgifte en activiteit van ontstekingsmediatoren, door de 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 langdurige behandeling met corticoïden nodig is, moet 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij de behandeling van coronavirusziekte 2019 (COVID-19)

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

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

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

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

De gemiddelde leeftijd van de patiënten was $66,1 \pm 15,7$ jaar. 36% van de patiënten was vrouw. 24% van de patiënten had een voorgeschiedenis van diabetes, 27% van hartziekten en 21% van chronische longziekten.

Primair eindpunt

De sterfte na 28 dagen was significant lager in de dexamethasongroep dan in de gebruikelijke zorggroep, waarbij sterfgevallen werden gemeld bij respectievelijk 482 van de 2104 patiënten (22,9%) en bij 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 incidentie van overlijden lager dan die in de gebruikelijke zorggroep onder patiënten die invasieve mechanische beademing kregen (29,3% versus 41,4%; rate ratio 0,64; 95% BI 0,51 tot 0,81) en bij degenen die aanvullende zuurstof kregen zonder invasieve mechanische ventilatie (23,3% versus 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% versus 14,0%; rate ratio 1,19; 95% BI 0,91 tot 1,55).

Secundaire eindpunten

Patiënten in de dexamethasongroep hadden een kortere ziekenhuisopname dan die in de gebruikelijke zorggroep (mediaan, 12 dagen versus 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 ontslag binnen 28 dagen gezien bij patiënten die invasieve mechanische beademing kregen bij randomisatie (rate ratio 1,48; 95% BI 1,16, 1,90), gevolgd door alleen zuurstof (rate ratio, 1,15; 95% BI 1,06-1,24) zonder gunstig effect bij patiënten die geen zuurstof krijgen (rate ratio 0,96; 95% BI 0,85-1,08).

Resultaten	Dexamethason (N = 2104)	Standaardzorg (N = 4321)	Rate of Risk Ratio (95 % BI)*
	Aantal/ totaal aantal patiënten (%)		
Primaire uitkomst			
Sterfte na 28 dagen	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Secundaire uitkomst			
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)

* Rateratio'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 beademing of overlijden en de subcomponenten daarvan.

† Uitesloten van deze categorie zijn patiënten die bij randomisatie invasieve mechanische beademing kregen.

Veiligheid

Er waren vier ernstige bijwerkingen (SAE's) gerelateerd aan 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 gebeurtenissen zijn opgelost.

Subgroepanalyses

Effecten van toewijzing aan DEXAMETHASON op de mortaliteit na 28 dagen, naar leeftijd en ademhalingsondersteuning ontvangen bij randomisatie.

	Dexametason	Standaardzorg		RR (95 % BI)
Geen zuurstof ($\chi^2=0,70$; $p=0,40$)				
<70	10/197 (5,1 %)	18/462 (3,9 %)		1,31 (0,60-2,83)
≥70 <80	25/114 (21,9 %)	35/224 (15,6 %)		1,46 (0,88-2,45)
≥80	54/190 (28,4 %)	92/348 (26,4 %)		1,06 (0,76-1,49)
Subtotaal	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)		1,19 (0,91-1,55)
Alleen zuurstof ($\chi^2=2,54$; $p=0,11$)				
<70	53/675 (7,9 %)	193/1473 (13,1 %)		0,58 (0,43-0,78)
≥70 <80	104/306 (34,0 %)	178/531 (33,5 %)		0,98 (0,77-1,25)
≥80	141/298 (47,3 %)	311/600 (51,8 %)		0,85 (0,70-1,04)
Subtotaal	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)		0,82 (0,72-0,94)
Mechanische ventilatie ($\chi^2=0,28$; $p=0,60$)				
<70	66/269 (24,5 %)	217/569 (38,1 %)		0,61 (0,46-0,81)
≥70 <80	26/49 (53,1 %)	58/104 (55,8 %)		0,85 (0,53-1,34)
≥80	3/6 (50,0 %)	8/10 (80,0 %)		0,39 (0,10-1,47)
Subtotaal	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)		0,64 (0,51-0,81)
Alle deelnemers	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)		0,83 (0,75-0,93) p <0,001
			Dexamethason is beter	Standaardzorg is beter

Effecten van toewijzing aan DEXAMETHASON op de mortaliteit na 28 dagen, door ademhalingsondersteuning ontvangen bij randomisatie en voorgeschiedenis van chronische ziekten.

	Dexamethason	Standaardzorg		RR (95 % BI)
Geen zuurstof ($\chi^2=0,08$; $p=0,78$)				
Voorafgaande ziekte	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)		1,22 (0,89-1,66)
Geen voorafgaande ziekte	24/188 (12,8 %)	45/436 (10,3 %)		1,12 (0,68-1,83)
Subtotaal	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)		1,19 (0,91-1,55)
Alleen zuurstof ($\chi^2=2,05$; $p=0,15$)				
Voorafgaande ziekte	221/702 (31,5 %)	481/1473 (32,7 %)		0,88 (0,75-1,03)
Geen voorafgaande ziekte	77/577 (13,3 %)	201/1131 (17,8 %)		0,70 (0,54-0,91)
Subtotaal	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)		0,82 (0,72-0,94)
Mechanische ventilatie ($\chi^2=1,52$; $p=0,22$)				
Voorafgaande ziekte	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)		0,75 (0,54-1,02)
Geen voorafgaande ziekte	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)		0,56 (0,40-0,78)
Subtotaal	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)		0,64 (0,51-0,81)
Alle deelnemers	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)		
			Dexamethason is beter	Standaardzorg is beter

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Dexamethason bindt dosisafhankelijk aan plasma-albuminen. Bij zeer hoge doses circuleert het grootste deel vrij in het bloed. Bij hypoalbuminemie stijgt het aandeel van het ongebonden (actieve) corticoïd. Vier uur na intraveneuze toediening van radioactief gemarkeerd dexamethason bij mensen bedraagt de maximale concentratie van dexamethason in de vloeistof ongeveer 1/6 van de plasmaconcentratie.

Met een biologische halfwaardetijd van meer dan 36 uur behoort dexamethason tot de glucocorticoïden met een zeer lange werking. Vanwege de lange werkingsduur kunnen accumulatie en overdosering optreden bij dagelijkse, continue toediening van dexamethason.

De gemiddelde serumeliminatiehalfwaardetijd van dexamethason bij volwassenen bedraagt ongeveer 250 minuten (+80 minuten). Het wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden in de vorm van vrije dexamethasonalcohol. Het wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd. De metaboliëten worden, als glucuronaten of sulfaat, ook voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Nierfunctiestoornissen hebben geen substantiële invloed op de eliminatie van dexamethason.

De eliminatiehalfwaardetijd is verlengd bij ernstige leverziekte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute giftigheid

De LD50 voor dexamethason na een eenmalige orale toediening binnen de eerste 7 dagen bedraagt 16 g/kg lichaamsgewicht bij de muis en meer dan 3 g/kg lichaamsgewicht bij de rat. Na een eenmalige subcutane toediening bedraagt de LD50 bij de muis meer dan 700 mg/kg lichaamsgewicht en bij de rat ongeveer 120 mg/kg lichaamsgewicht binnen de eerste 7 dagen. Waargenomen over een periode van 21 dagen verschuiven deze waarden naar lagere waarden, wat wordt geïnterpreteerd als een gevolg van ernstige infectieziekten veroorzaakt door hormoongeïnduceerde immunosuppressie.

Chronische toxiciteit

Er is geen informatie over chronische toxiciteit bij mens of dier. Door corticoïden geïnduceerde manifestaties van intoxicatie zijn nooit gemeld. Bij relatief langdurige behandeling met doses boven 1,5 mg/dag moeten duidelijke bijwerkingen worden verwacht (zie rubriek 4.8).

Mutageen en carcinogeen potentieel

Beschikbare onderzoeksresultaten voor glucocorticoïden laten geen bewijs zien van klinisch relevante genotoxische eigenschappen

Reproductieve toxiciteit

In dierstudies werd een gespleten gehemelte waargenomen bij ratten, muizen, hamsters, konijnen, honden en primaten; niet bij paarden en schapen. In sommige gevallen gingen deze verschillen gepaard met defecten aan het centrale zenuwstelsel en het hart. Bij primaten werden na blootstelling effecten in de hersenen waargenomen. Bovendien kan de intra-uteriene groei worden vertraagd. Al deze effecten werden waargenomen bij hoge doseringen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat (E331)

Dinatriumedetaat (E386)

Creatinine

Water voor injecties

Natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing)

Geconcentreerd zoutzuur (E507) (voor pH-aanpassing)

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

4 mg/ml: 18 maanden

8 mg/2 ml: 2 jaar

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C en 2–8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2–8°C, tenzij reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaar de ampullen in de buitenverpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I (Ph.Eur), inhoud 2 ml, ampul van helder glas. Er zijn dozen met 5, 10 of 100 ampullen verkrijgbaar.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dexamethason Prolepha 4 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie wordt bij voorkeur toegediend via directe intraveneuze injectie of geïnjecteerd in de infuusslang.

De oplossing voor injectie/infusie is verenigbaar met de volgende infusieoplossingen en is bedoeld om binnen 24 uur te worden gebruikt:

- Isotone zoutoplossing
- Ringers oplossing
- Glucose-oplossing 5%
- Glucose-oplossing 10%
- Dextrose-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, inclusief 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

Prolepha Research B.V.
Molenzicht 7,
4881BW Zundert Nederland

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

RVG 132055

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST