

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dexamethasonfosfaat Kalceks 4 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1 ml ampul bevat dexamethasonnatriumfosfaat, overeenkomend met 4 mg dexamethasonfosfaat.
Elke 2 ml ampul bevat dexamethasonnatriumfosfaat, overeenkomend met 8 mg dexamethasonfosfaat.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing bevat ongeveer 3 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie (opl. voor inj./inf.).
Heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.
pH van oplossing tussen 7,0 - 8,5.
Osmolaliteit 270-310 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1. Systemisch gebruik

Dexamethasonfosfaat Kalceks oplossing voor injectie/infusie wordt vaak gebruikt na spoedbehandeling gestart in een hoge dosis:

- Behandeling en profylaxe van cerebraal oedeem bij hersentumoren (postoperatief) en na röntgenbestraling) en na ruggenmergtrauma.
- Anafylactische shocktoestand (bijv. reactie op contrastvloeistof) in combinatie met adrenaline, antihistaminen en gepaste volumesubstitutie (voorzichtig: gemengde spuiten).
- Polytraumatische shock / profylaxe van posttraumatische shocklong.
- Ernstige exacerbaties van astma (alleen bij gelijktijdige sympathicomimetica).
- Acute ernstige dermatose (bijv. pemphigus vulgaris, erythrodermie).
- Ernstige bloedziekten (bijv. acute trombocytopenische purpura, hemolytische anemie, als gelijktijdige medicatie als onderdeel van leukemiebehandelingen).
- Als tweedelijnsbehandeling voor acute bijnierschorsinsufficiëntie (Addison-crisis).

Dexamethasonfosfaat Kalceks is geïndiceerd in de behandeling van coronavirusziekte 2019 (COVID-19) bij volwassen en adolescentie patiënten (van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg) die aanvullende zuurstoftherapie nodig hebben.

2. Plaatselijk gebruik

- Periarticulaire en infiltratieve therapie, bijv. bij periartthritis humeroscapularis, epicondylitis, bursitis, tendovaginitis, styloïditis.
- Intra-articulaire injectie, bijv. bij reumatoïde artritis, als individuele gewrichten zijn aangedaan of onvoldoende reageren op systemische behandeling, bij ontstekingsreacties bij reumatoïde artritis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering hangt af van de ernst van de pathologische symptomen, de individuele respons van de patiënt en, bij intra-articulair gebruik, de grootte van het gewricht.

Glucocorticoïden dienen uitsluitend te worden gebruikt zo lang - en alleen in zulke lage doses - als absoluut noodzakelijk is om het gewenste therapeutische effect te bereiken en te behouden.

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

1. Systemisch gebruik

Voor **behandeling en profylaxe van cerebraal oedeem bij hersentumoren (postoperatief) en na röntgenbestraling** en **na ruggenmergtrauma**

Afhankelijk van de oorzaak en de ernst is de initiële dosis 8-10 mg (tot 80 mg) i.v., vervolgens 16-24 mg (tot 48 mg)/dag verdeeld in 3-4 (6) enkele doses i.v. over 4-8 dagen. Langdurige toediening van lage doses dexamethasonfosfaat kan nodig zijn tijdens radiotherapie en in de conservatieve behandeling van inoperabele hersentumoren.

Voor **anafylactische shock**, eerst adrenaline-injectie i.v., vervolgens 40-100 mg (kinderen 40 mg) i.v. injectie, indien nodig herhalen.

Polytraumatische shock / profylaxe van posttraumatische shocklong

Eerst 40-100 mg (kinderen 40 mg) i.v., herhaling van de dosis na 12 uur, of om de 6 uur 16-40 mg gedurende 2-3 dagen.

Voor **ernstige exacerbatie van astma** 8-40 mg i.v. zo vroeg mogelijk; indien nodig, om de 4 uur herhaalde injecties van 8 mg.

Voor **acute ernstige dermatose** en **ernstige bloedziekten** initiële behandeling met 20-40 mg dexamethasonfosfaat i.v. en verdere behandeling afhankelijk van de ernst van de casus, met dezelfde dagelijkse dosis of lagere doses binnen de eerste paar dagen en overstappen op orale therapie.

Voor behandeling van **acute bijnierschorsinsufficiëntie** (Addison-crisis), instelling van therapie met 4-8 mg dexamethasonfosfaat i.v.

Voor de behandeling van COVID-19

Volwassen patiënten: 6 mg i.v., eenmaal daags gedurende maximaal 10 dagen.

Ouderen, nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (bij lage dosis (6 mg per dag) en korte duur): Een aanpassing van de dosis is niet nodig.

Pediatrische patiënten: Pediatrische patiënten (adolescenten van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg) wordt aanbevolen om 6 mg i.v. te gebruiken, eenmaal daags gedurende maximaal 10 dagen.

De behandelingsduur dient af te hangen van de klinische respons en de behoeften van de individuele patiënt.

2. Plaatselijk gebruik

Voor plaatselijke infiltratieve, peri-articulaire en intra-articulaire therapie onder strikte aseptische omstandigheden, injectie van 4 mg of 8 mg dexamethasonfosfaat. Voor injectie in een klein gewricht is 2 mg dexamethasonfosfaat voldoende. Afhankelijk van de ernst van de ziekte dienen niet meer dan 3-4 infiltraties of 3-4 injecties per gewricht te worden uitgevoerd. Het interval tussen de injecties mag niet

korter zijn dan 3-4 weken.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig (zie ook rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie kan aanpassing van de dosis nodig zijn (zie ook rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Bij kinderen tot 14 jaar dient een behandelingsvrij interval van 4 dagen (intermitterende therapie) te worden ingelast na elke 3-daagse behandelingskuur, tijdens langdurige behandeling, vanwege het risico op groeistoornissen.

Wijze van toediening

Voor intraveneus, intramusculair, intra-articulair of plaatselijk gebruik (infiltratie). Dexamethasonfosfaat Kalceks oplossing voor injectie/infusie wordt doorgaans langzaam intraveneus toegediend (2-3 minuten) bij acute ziektes, via injectie of infuus. Het kan echter (uitsluitend in uitzonderlijke gevallen) ook intramusculair worden toegediend, als plaatselijke infiltratie of intra-articulair.

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 anti-infectieuze therapie wordt toegepast.

Intra-articulaire injectie is gecontra-indiceerd in gevallen van:

- infecties binnen of in de onmiddellijke nabijheid van het te behandelen gewricht;
- bacteriële artritis;
- instabiliteit van het te behandelen gewricht;
- hemorragische diathese (spontaan of als gevolg van anticoagulantia);
- peri-articulaire calcificatie;
- avasculaire osteonecrose;
- peesruptuur;
- Charcot-gewricht.

Infiltratie zonder aanvullende causale therapie is gecontra-indiceerd bij aanwezigheid van infecties binnen het toedieningsgebied.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Acute bijnierschorsinsufficiëntie

Abrupte stopzetting van behandeling gedurende meer dan 10 dagen kan leiden tot het ontstaan van acute bijnierschorsinsufficiëntie. Daarom dient de dosis langzaam te worden verlaagd als stopzetting in het vooruitzicht ligt. Afhankelijk van de dosis en de duur van de therapie kan bijnierschorsinsufficiëntie als gevolg van glucocorticoïdentherapie nog enkele maanden voortduren en, in individuele gevallen, gedurende langer dan een jaar na stopzetting van de therapie.

Indien er bepaalde fysieke stresssituaties (bijv. ongeluk, operatie, bevalling) optreden tijdens behandeling met dexamethasonfosfaat, kan een tijdelijke dosisverlaging nodig zijn. Toediening van glucocorticoïden kan ook nodig zijn in fysieke stresssituaties als de bijnierschorsinsufficiëntie na afloop van de therapie aanhoudt.

Risico op bacteriële, virale, schimmel-, parasitaire en gelegenheidsinfecties

Behandeling met dexamethasonfosfaat kan het risico op bacteriële, virale, schimmel-, parasitaire en gelegenheidsinfecties vergroten als gevolg van het immunosuppressieve effect.

Symptomen van een manifeste of een in ontwikkeling zijnde infectie kunnen gemaskeerd zijn, wat een diagnose kan bemoeilijken. Extra voorzichtigheid is geboden bij acute virale infecties (hepatitis B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, keratitis herpetica). In geval van acute en chronische bacteriële infecties dient gerichte antibioticumtherapie te worden gebruikt.

Latente infecties, zoals tuberculose of hepatitis B, kunnen gereactiveerd worden. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van tuberculose dient dexamethason uitsluitend te worden gebruikt met tuberculostatische profylaxe.

In geval van systeemmycoses dient gelijktijdige antischimmeltherapie te worden gebruikt.

In geval van bepaalde parasitaire ziekten (amoebische infectie, nematoden), dient gelijktijdige antiparasitaire therapie te worden gebruikt. Bij patiënten met bekende of vermoede spoelworminfectie, kunnen glucocorticoïden leiden tot activering en proliferatie.

Gelijktijdig gebruik van corticosteroiden

Systemische corticosteroiden moeten niet worden gestopt voor patiënten die al om andere redenen behandeld worden met systemische (orale) corticosteroiden (bijv. patiënten met COPD), maar die geen aanvullend zuurstof nodig hebben.

Feochromocytoomcrisis

Feochromocytoomcrisis, die fataal kan zijn, is gemeld na toediening van systemische corticosteroiden.

Corticosteroiden mogen aan patiënten met vermoede of vastgestelde feochromocytoom uitsluitend worden toegediend na een goede afweging van de risico's en voordelen.

In de volgende situaties is speciale zorg noodzakelijk:

- Circa 8 weken vóór en maximaal 2 weken na profylactische vaccinaties met levende vaccins: Het beloop van virale ziekten kan extra ernstig zijn bij patiënten die behandeld worden met dexamethason. Extra risico lopen kinderen van wie het immuunsysteem gecompromitteerd is, en personen die nog geen mazelen of waterpokken hebben gehad. Als dergelijke personen tijdens de behandeling met dexamethason in contact komen met personen met mazelen of waterpokken, moet ze onmiddellijk hun arts raadplegen, die zo nodig een preventieve behandeling kan starten. Zie ook hieronder bij 'Vaccinaties'.
- Osteoporose: Afhankelijk van de dosering en de duur van de behandeling ligt een negatief effect van calciummetabolisme in de verwachting; daarom is toediening van aanvullend calcium noodzakelijk en wordt vitamine D aanbevolen. Aanvullende behandeling moet worden overwogen bij patiënten met reeds bestaande osteoporose. Bij patiënten met ernstige osteoporose: gebruik dit middel alleen in geval van levensbedreigende situaties of gedurende korte perioden. Bij oudere patiënten dient een specifieke voordeel/risico-analyse te worden gemaakt en alertheid op bijwerkingen zoals osteoporose is geboden.
- Diabetes mellitus: Klinische surveillance en aanpassing van de antidiabeticumbehandeling.
- Psychiatrische voorgeschiedenis, waaronder risico op suïcide (in het verleden of heden): Neurologische of psychiatrische surveillance wordt ook voorgesteld.
- Nierinsufficiëntie: Gelijktijdige effectieve behandeling van de onderliggende ziekte en voortdurende monitoring.
- Myasthenia gravis: Na toediening van corticosteroiden is aanvankelijk een verergering van de symptomen mogelijk; dus een zorgvuldige en behoedzame selectie van de startdosis.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Bij patiënten met gastro-intestinale zweren is gelijktijdige behandeling met een middel tegen zweren evenals nauwlettende observatie (inclusief röntgenmonitoring of gastroscopie) aangewezen.

Vanwege het risico op darmperforatie mag dexamethasonfosfaat alleen worden gebruikt als er een duidelijke indicatie is, en samen met de juiste monitoring, bij patiënten met:

- ernstige colitis ulcerosa met dreigende perforatie;
- abcesvorming of purulente infecties;
- diverticulitis;
- intestinale anastomose (meteen na een operatie).

Tekenen van peritoneale irritatie ten gevolge van gastro-intestinale perforatie kunnen afwezig zijn bij patiënten die hoge doses glucocorticoïden krijgen.

Risico op peesstoornissen

Het risico van peesstoornissen, tendinitis en peesruptuur neemt toe bij gelijktijdig oraal gebruik van fluorochinolonen en corticosteroïden.

Vaccinaties

In principe zijn vaccinaties met geïnactiveerde vaccins mogelijk. Maar men dient zich te realiseren dat de immuunrespons en dus het succes van vaccinatie bij hogere corticosteroïdendoseringen verminderd kunnen zijn.

Risico op anafylactische reacties

Er kunnen ernstige anafylactische reacties optreden.

Langdurige behandeling

In langdurige behandeling zijn regelmatige medische controles (inclusief om de drie maanden oogheelkundige controles) aangewezen; bij relatief hoge doses moet voldoende kaliuminname en beperkte natriuminname gegarandeerd zijn en moet het kaliumgehalte in het bloed gemonitord worden.

Zwangerschap

Vrouwen moeten hun arts inlichten als zij zwanger zijn of worden.

Hart- en bloedvataandoeningen:

Zorgvuldige surveillance is aangewezen bij patiënten met ernstig hartfalen.

In geval van moeilijk te behandelen hypertensie is een gecombineerde antihypertensieve behandeling en regelmatige monitoring noodzakelijk. Bij hoge doses dexamethason kan bradycardie optreden.

Bij patiënten met hartfalen is gelijktijdige effectieve behandeling van de onderliggende ziekte en voortdurende monitoring noodzakelijk.

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).

Cerebraal oedeem of verhoogde intracraniale druk

Corticosteroïden moeten niet worden gebruikt als er sprake is van hoofdletsel of beroerte, aangezien ze dan waarschijnlijk geen nut hebben of zelfs schadelijk kunnen zijn.

Tumorlyssyndroom (TLS)

In postmarketingervaring is tumorlyssyndroom (TLS) waargenomen bij patiënten met kwaadaardige hematologische ziekten na het gebruik van dexamethason alleen of in combinatie met andere chemotherapeutica. Patiënten met een hoog risico op TLS, zoals patiënten met een hoge proliferatiesnelheid, hoge tumorlast en hoge gevoeligheid voor cytostatica, dienen nauwlettend gemonitord en met de juiste voorzorgen behandeld te worden.

Stoornissen van het gezichtsvermogen

Er kunnen stoornissen van het gezichtsvermogen optreden bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Als een patiënt zich presenteert met symptomen zoals wazig zien of andere gezichtsstoornissen, moet worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken; hierbij kan het gaan om cataract, glaucoom of zeldzame ziekten, bijv. centrale sereuze chorioretinopathie (CSC), die gemeld zijn na het gebruik van systemische of topische corticosteroïden.

Speciale voorzichtigheid is geboden bij patiënten met gesloten- en openkamerhoekglaucoom. In geval van cornea-zweervorming of -letsel is nauwlettende oogheelkundige monitoring en behandeling noodzakelijk.

Ouderen

Bij oudere patiënten dient een specifieke voordeel/risico-analyse te worden gemaakt en alertheid op bijwerkingen zoals osteoporose is geboden.

Pediatrische patiënten

Prematuren: De beschikbare data duiden op langdurige bijwerkingen op de neurale ontwikkeling na vroege behandeling (< 96 hours) van prematuren met chronische longziekte bij doseringen van 0,25 mg/kg tweemaal daags aan het begin van de behandeling.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar die in de groei zijn, mogen niet worden behandeld tenzij dit strikt noodzakelijk is.

Informatie over specifieke toedieningsmethoden

Intramusculair gebruik

Dexamethasonfosfaat Kalceks dient uitsluitend in uitzonderlijke gevallen intramusculair te worden toegediend om de volgende redenen:

- plaatselijke onverdraagbaarheid en verlies van weefsel (vetweefsel en spieratrofie) zijn mogelijk;
- onzekerheid bij dosering: aanvankelijk te hoge dosis, later onvoldoende effect.

Intraveneus gebruik

Bij intraveneus gebruik dient dexamethasonfosfaat langzaam te worden geïnjecteerd (2-3 minuten), aangezien een te snelle toediening eerder tot korte secundaire effecten kan leiden in de vorm van onaangename tintelingen of paresthesie, die op zich geen kwaad kunnen en maximaal 3 minuten duren.

Intra-articulaire toediening

Intra-articulaire toediening van glucocorticoïden vergroot het risico op articulaire infecties. Langdurig en herhaald gebruik van glucocorticoïden in gewichtdragende gewrichten kan leiden tot verergering van degeneratieve veranderingen binnen het gewricht. Een mogelijke oorzaak is overbelasting van het aangedane gewricht na regressie van pijn of andere symptomen.

Plaatselijk gebruik

Bij plaatselijk gebruik is waakzaamheid geboden met het oog op mogelijke systemische bijwerkingen en interacties.

Hulpstoffen

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

Aangezien dit geneesmiddel kan worden verdund met natriumbevattende oplossingen (zie rubriek 6.6), moet dit worden overwogen in verhouding tot het totale natrium uit alle bronnen dat aan de patiënt zal worden toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

| | |
|--|---|
| Digitalisglycosiden: | Effect van glycosiden versterkt als gevolg van kaliumtekort |
| Saluretica: | Extra kaliumexcretie |
| Antidiabetica: | Glykemische reductie verminderd |
| Cumarinederivaten: | Antistollingseffect af- of toegenomen. Een aanpassing van de dosis is nodig wanneer het gelijktijdig wordt toegediend |
| Efedrine: | Effect van corticosteroïde verminderd |
| Rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, barbituraten, primidon en andere geneesmiddelen die CYP3A4 induceren: | Effect van corticosteroïde verminderd |
| Ketoconazol, itraconazol, ritovanir, cobicistat, | Tijdens gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, |

| | |
|---|--|
| macroliden en andere geneesmiddelen die CYP3A4 remmen: | waaronder producten die cobicistat bevatten, kan een verhoogd risico op systemische bijwerkingen worden verwacht. Dergelijke combinaties moeten worden vermeden, tenzij de voordelen groter zijn dan het verhoogde risico op systemische bijwerkingen bij corticosteroiden; in dat geval moeten patiënten worden gemonitord op systemische corticosteroïde-effecten. |
| Niet-steroïdale ontstekingsremmers/antireumatica (bijv. salicylaten en indometacine): | Verhoogde gastro-intestinale zweervorming en risico op bloeding |
| Anticonceptiva die oestrogeen bevatten: | Effect van corticosteroïde toegenomen |
| Praziquantel: | Verlaging van praziquantel-concentratie in het bloed mogelijk |
| ACE-remmers: | Verhoogd risico op het ontstaan van bloeddyscrasieën |
| Chloroquine, hydroxychloroquine, mefloquine: | Verhoogd risico op het ontstaan van myopathie, cardiomyopathie |
| Somatropine: | Effect van somatropine verminderd bij langdurige toediening |
| Laxeermiddelen: | Toename van kaliumverlies |
| Atropine, overige anticholinergica: | Extra toename van intraoculaire druk niet uitgesloten |
| Niet-depolariserende spierverslappers; | Spierverslapping kan langer duren |
| Immunosuppressiva (ciclosporine): | Verhoogde vatbaarheid voor infecties en verergering of manifestatie van latente infecties. Met ciclosporine is er extra verhoogd risico op cerebrale insulsten |
| Bupropion: | Gelijktijdige toediening met systemische glucocorticoïden kan het risico op insulsten vergroten. |
| Fluorochinolonen: | Verhoogd risico op peesstoornissen, peesontsteking en peesrupturen |

Effect op testmethoden:

Huidreacties op allergietests kunnen onderdrukt zijn.

Protireline: De stijging in TSH kan verminderd zijn wanneer protireline wordt toegediend.

Als een glucocorticoïdenbehandeling 8 weken vóór of maximaal 2 weken na actieve immunisatie wordt toegediend, is verzwakking of afwezigheid van immunisatie te verwachten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dexamethason passeert de placenta. Tijdens de zwangerschap, met name in de eerste drie maanden, mag het uitsluitend worden gebruikt na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en risico's.

Dexamethasonfosfaat Kalceks mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt in levensbedreigende situaties. Bij langdurige behandeling met glucocorticoïden tijdens de zwangerschap kunnen foetale groeistoornissen niet worden uitgesloten. Toediening van corticosteroiden aan drachtige dieren kan misvormingen van de foetale ontwikkeling veroorzaken, waaronder gespleten verhemelte, intra-uteriene groeivertraging en effecten op de groei en hersenontwikkeling. Er zijn geen aanwijzingen dat corticosteroiden bij de mens tot een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen zoals gespleten verhemelte/hazenlip leiden. Zie ook rubriek 5.3. Als glucocorticoïden aan het eind van de zwangerschap worden gegeven, is er een foetaal risico op adrenocorticale atrofie, waardoor het nodig kan zijn de neonat in geleidelijke stappen vervangingstherapie te geven. 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.

Borstvoeding

Glucocorticoïden worden uitgescheiden in de moedermelk. Tot op heden is er geen schade voor het kind gemeld. Toch dienen ze tijdens de periode van borstvoeding uitsluitend te worden gebruikt wanneer hier een duidelijke indicatie voor is. Indien er op grond van de ziekte hogere doses nodig zijn, moet het geven van borstvoeding worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar vruchtbaarheid uitgevoerd.

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij een kortdurende behandeling met dexamethason is het risico op bijwerkingen laag. Waakzaamheid is echter geboden voor wat betreft (vaak stressgerelateerde) gastro-intestinale zweren, die als gevolg van de corticosteroidenbehandeling tot weinig symptomen kunnen leiden, en voor wat betreft tekenen van verminderde glucosetolerantie en weerstand tegen infecties.

Vooraf bij langdurige behandeling (langer dan ongeveer 2 weken) kunnen bijwerkingen van glucocorticoïden optreden, die, als een overdreven hormonaal effect, vergelijkbaar zijn met Cushing-syndroom.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden, die in hoge mate afhankelijk zijn van de dosis en behandelingsduur en waarvan de frequentie daarom niet bekend is (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Infecties en parasitaire aandoeningen

Maskering van infecties, manifestatie, proliferatie of reactivering van infecties (bacteriële, virale, schimmel- en parasitaire en opportunistische infecties), spoelworm-activering (zie rubriek 4.4).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Bloeddyscrasieën (matige leukocytose, lymfocytopenie, eosinopenie, polycytemie).

Immuunsysteemaandoeningen

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

Endocriene aandoeningen

Cushing-syndroom (bijv. vollemaansgezicht, obesitas van de romp), adrenocorticale inactivatie of atrofie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Natriumretentie met oedeemvorming, verhoogde kaliumexcretie (voorzichtig: aritmieën), gewichtstoename, verminderde glucosetolerantie, diabetes mellitus, verhoogde eetlust, hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie.

Psychische stoornissen

Psychose, depressie, prikkelbaarheid, euforie, slaapstoornissen, labiliteit, angst, manie, hallucinaties, suïcidale gedachten.

Zenuwstelselaandoeningen

Pseudotumor cerebri, manifestatie van latente epilepsie en verhoogde vatbaarheid voor insulden in gevallen van manifeste epilepsie.

Oogaandoeningen

Intraoculaire drukverhoging (glaucoom), vertroebeling van de ooglenzen (cataract). Verergering van cornea ulcus-symptomen, verergering van virale, schimmel- en bacteriële oogontsteking, verergering van bacteriële ontsteking van de cornea, ptosis, mydriasis, chemosis, iatrogene sclerale perforatie, chorioretinopathie. In zeer zeldzame gevallen, reversibele exophthalmos (zie ook rubriek 4.4).

Hartaandoeningen

Hypertrofische cardiomyopathie bij premature zuigelingen (zie rubriek 4.4)

Bloedvataandoeningen

Hypertensie, verhoogd risico op atherosclerose en trombose, ontsteking van de bloedvaten (vasculitis, ook als ontweningsverschijnsel na langdurige behandeling), capillaire broosheid.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Maag van streek, activering en ontwikkeling van maagzweer of duodenumzweer, pancreatitis (bij gepredisponerde patiënten, bijv. als gevolg van alcoholisme), gastro-intestinale bloeding, risico op perforatie bij colitis ulcerosa.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Rode striemen (striae rubra), dunner wordende huid (atrofie), puntvormige bloeding onder de huid (petechie), blauwe plekken (ecchymose), steroïdacne, periorale dermatitis, teleangiëctasie, hypertrichose, veranderingen in huidpigmentatie.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Spierzwakte, spieratrofie, myopathie, peesaandoeningen, tendinitis, peesruptuur, osteoporose, aseptische osteonecrose, groeivertraging bij kinderen, epidurale lipomatose.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Stoornissen van geslachtshormoonsecretie (amenorroe, hirsutisme, impotentie).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vertraagde wondgenezing.

Plaatselijk gebruik: Plaatselijke irritatie en tekenen van onverdraagbaarheid zijn mogelijk (sensaties van hitte, langdurige pijn), vooral bij oculair gebruik. Het ontstaan van huidatrofie en atrofie van subcutaan weefsel op de injectieplaats kan niet worden uitgesloten als corticosteroïden niet voorzichtig 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

Er zijn geen gevallen bekend van acute intoxicatie met dexamethason. In geval van overdosering kunnen meer bijwerkingen worden verwacht (zie rubriek 4.8), vooral m.b.t. het endocrien systeem, metabolisme en elektrolytenbalans. Er is geen antidotum bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Dexamethason is een gefluorideerd glucocorticoïde met uitgesproken anti-allergische, anti-inflammatoire en membraanstabilerende eigenschappen, evenals effecten op het metabolisme van koolhydraten, proteïne en vet.

Met een biologische halfwaardetijd van meer dan 36 uur behoort dexamethason tot de zeer lang werkende glucocorticoïden. Als gevolg van de lange werkingsduur van dexamethason kan er accumulatie en overdosering optreden wanneer het continu dagelijks wordt toegediend.

Dexamethason heeft een glucocorticoïde effect dat ongeveer 7,5 keer zo sterk is als dat van prednisolon en prednison; vergeleken met hydrocortison is het 30 keer zo sterk; het heeft geen mineralocorticoïde effecten.

Glucocorticoïden zoals dexamethason hebben een biologisch effect doordat zij de transcriptie van corticosteroïde-sensitieve genen activeren. De anti-inflammatoire, immunosuppressieve en antiproliferatieve effecten worden geïnduceerd door factoren zoals verminderde vorming, afgifte en activiteit van inflammatoire mediators en door remming van specifieke functies en migratie van ontstekingscellen. Bovendien wordt het effect van gesensibiliseerde T-lymfocyten en macrofagen op doelwitcellen door corticosteroïden mogelijk voorkomen.

Behandeling van COVID-19

De RECOVERY-studie (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ is een door de onderzoeker geïnitieerd, individueel gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, adaptieve platform-studie om de effecten van mogelijke behandelingen te evalueren bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen met COVID-19.

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

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

Op het moment van randomisatie kreeg 16% van de patiënten invasieve kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie, 60% kreeg alleen zuurstof (met of zonder non-invasieve beademing), 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

Mortaliteit bij 28 dagen was significant lager in de dexamethasongroep dan in de gebruikelijke zorg-groep, 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 zorg-groep bij patiënten die invasieve kunstmatige beademing 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 kunstmatige beademing (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 op het moment van randomisatie geen respiratoire ondersteuning 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 zorg-groep (gemiddeld 12 dagen vs. 13 dagen) en een grotere kans om binnen 28 dagen

¹ www.recoverytrial.net

levend uit het ziekenhuis te komen (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 op het moment van randomisatie invasieve kunstmatige beademing 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) met geen gunstig effect bij patiënten die geen zuurstof kregen (rate ratio, 0,96; 95% BI 0,85-1,08).

| Uitkomst | Dexamethason (N=2104) | Gebruikelijke zorg (N=4321) | Rate ratio of risico ratio (95% BI)* |
|---|---|-----------------------------------|--|
| | <i>aantal/totale aantal patiënten (%)</i> | | |
| Primaire uitkomst | | | |
| Mortaliteit bij 28 dagen | 482/2104 (22,9) | 1110/4321 (25,7) | 0,83 (0,75-0,93) |
| Secundaire uitkomsten | | | |
| Uit ziekenhuis ontslagen binnen 28 dagen | 1413/2104 (67,2) | 2745/4321 (63,5) | 1,10 (1,03-1,17) |
| Invasieve kunstmatige beademing of overlijden † | 456/1780 (25,6) | 994/3638 (27,3) | 0,92 (0,84-1,01) |
| Invasieve kunstmatige beademing | 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 (percentageverhoudingen) zijn aangepast voor leeftijd met betrekking tot de uitkomsten van 28-daagse mortaliteit en ziekenhuisontslag. Risk ratio's (risicoverhoudingen) zijn aangepast voor leeftijd met betrekking tot de uitkomst ontvangst van invasieve kunstmatige beademing of overlijden, en de subcomponenten daarvan.

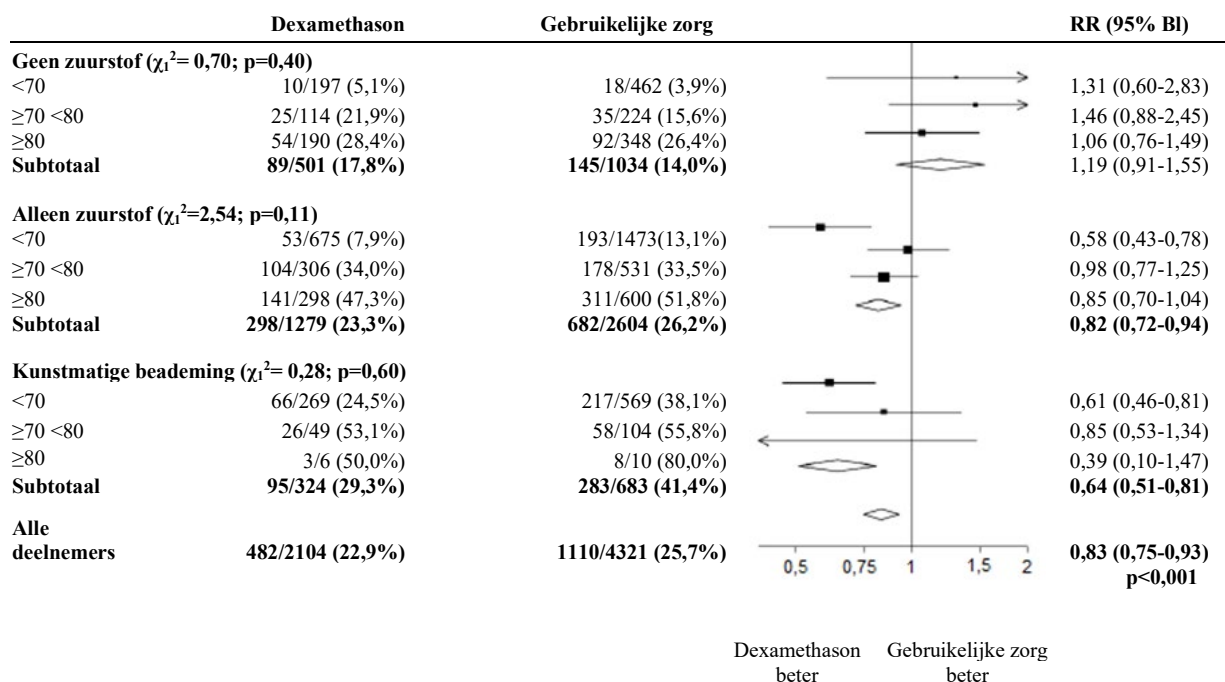
† Patiënten die op het moment van randomisatie invasieve kunstmatige beademing kregen, zijn uitgesloten van deze categorie.

Veiligheid

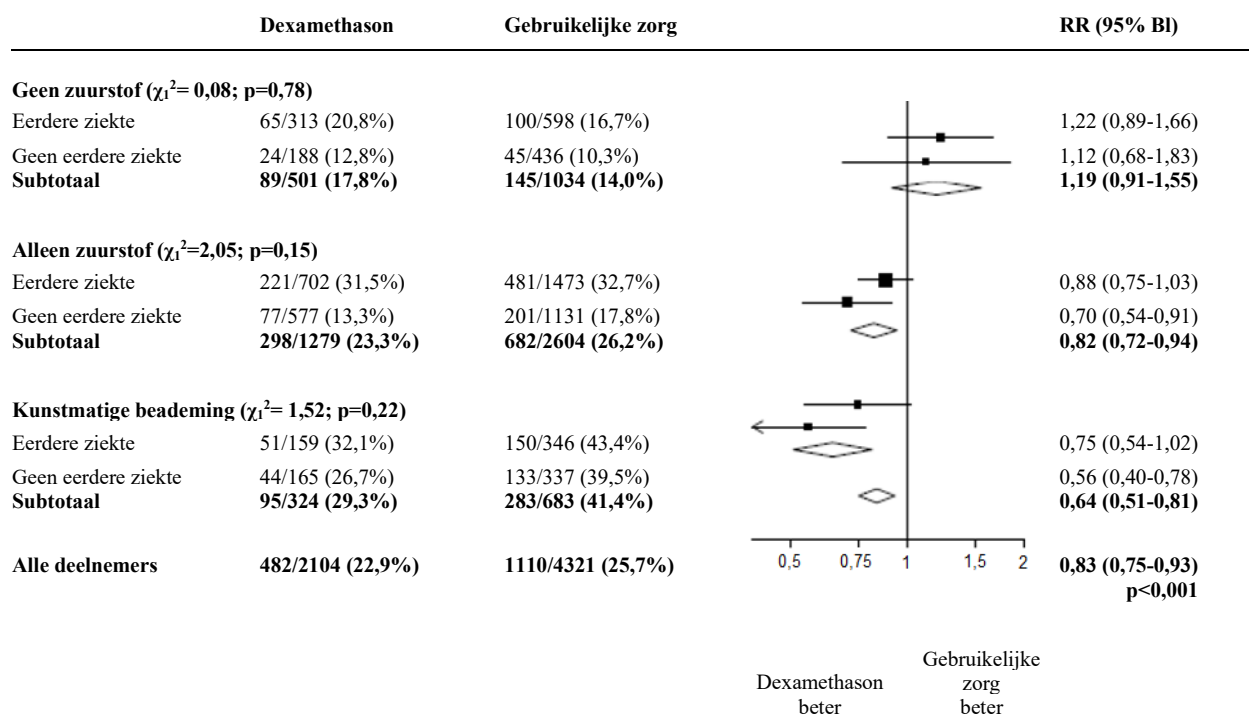
Er waren vier ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events, SAEs) met betrekking tot de onderzoeksbehandeling: twee SAE's van hyperglykemie, één SAE van steroïdgeïnduceerde psychose en één SAE van een bloeding van het bovenste deel van het maag-darmkanaal. Alle voorvallen hielden weer op.

Subgroepanalyses

Effecten van toewijzing aan DEXAMETHASON op de 28-daagse mortaliteit, per leeftijd en respiratoire ondersteuning die men kreeg op het moment van randomisatie²



Effecten van toewijzing aan DEXAMETHASON op de 28-daagse mortaliteit, per respiratoire ondersteuning die men kreeg op het moment van randomisatie en voorgeschiedenis van een chronische ziekte³



^{2,3} (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>)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Dexamethason is dosisafhankelijk gebonden aan voornamelijk plasma-albuminen. In zeer hoge concentraties is het grootste deel vrij beschikbaar in bloed, d.w.z. niet gebonden aan eiwitten. In gevallen van hypoalbuminemie neemt het deel van ongebonden (actief) corticosteroïde toe.

Doordringbaarheid cerebrospinaal vocht (CSF)

Bij mensen worden piekconcentraties van dexamethason in het CSF van circa 1/6 van gelijktijdige plasmaconcentraties gemeten vier uur na intraveneuze toediening van radioactief gelabeld dexamethason.

Overdracht via de placenta

Net als andere glucocorticoïden kan dexamethason de placentabarière passeren, maar anders dan de meeste corticosteroïden wordt het niet gemetaboliseerd.

Uitscheiding in moedermelk

Er zijn geen gegevens beschikbaar over dexamethason. Kleine hoeveelheden glucocorticoïden worden uitgescheiden in de moedermelk, met een blootstelling aan het kind van over het algemeen minder dan 1/100 van de dosis die systemisch beschikbaar is in de moeder die de borstvoeding geeft. Desondanks moet de borstvoeding worden gestaakt bij gebruik van hogere doses of tijdens langdurige behandeling.

Biotransformatie

Na intraveneuze injectie van dexamethasonfosfaat, is de estersplitsing zeer snel. Piekwaarden van de vrije dexamethasonalcohol kunnen na 10 minuten worden gemeten.

Het wordt deels gemetaboliseerd door conjugatie met glucuron- of zwavelzuur in de lever met daaropvolgend excretie voornamelijk via de nieren.

Eliminatie

De gemiddelde serum-eliminatiehalfwaardetijd van dexamethason bij volwassen mensen is $4,1 \pm 1,3$ uur. Dexamethason wordt grotendeels via de nieren in de urine uitgescheiden als vrij dexamethasonalcohol. Nierschade heeft geen significant effect op de eliminatie van dexamethason. Bij ernstige leverziekte, bijv. hepatitis of levercirrose, en tijdens de zwangerschap en toediening van oestrogeen, is de eliminatiehalfwaardetijd van glucocorticoïden langduriger.

Bij mensen wordt dexamethasonfosfaat voornamelijk uitgescheiden als dexamethason. In geringe mate worden de moleculen gehydrogeneerd of gehydroxyleerd, met als resultaat de belangrijkste metabolieten 6-hydroxydexamethason en 20-dihydrodexamethason. Bij de mens is 30-40% van de in de urine uitgescheiden hoeveelheid gebonden aan glucuronzuur of zwavelzuur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

Bij muizen en ratten is de LD₅₀ voor dexamethason na een enkele orale dosis respectievelijk 16 g/kg lichaamsgewicht en meer dan 3 g/kg lichaamsgewicht, binnen de eerste 7 dagen. Na een enkele subcutane dosis is de LD₅₀ 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 de hormoon-geïnduceerde immunosuppressie.

Chronische toxiciteit

Er zijn geen gegevens over chronische toxiciteit bij mensen en dieren. Er zijn geen door corticoïden geïnduceerde intoxicaties bekend. In 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 gebreken van het centraal 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. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Creatinine
Natriumcitraat (voor pH-aanpassing)
Dinatriumedetaat
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen dan de geneesmiddelen die worden vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Na opening van de ampul: Het geneesmiddel moet direct na het openen van de ampul worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 48 uur bij 25°C (beschermd tegen licht) en 2 tot 8°C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na het openen van de ampul, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De oplossing voor injectie zit in 1 ml of 2 ml 'one point cut'-ampullen van kleurloos type I-glas. De ampullen zijn gemarkeerd met een specifieke kleurcode.
De ampullen zijn verpakt in liners. De liners zijn verpakt in doosjes.

Verpakkingsgrootten:

3, 10, 25, 50 of 100 ampullen van 1 ml
5, 10, 25, 50 of 100 ampullen van 2 ml

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het geneesmiddel dient direct na het openen van de ampul te worden gebruikt. Eventuele resterende inhoud moet worden weggegooid.

Het geneesmiddel moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen vrij van deeltjes mogen worden gebruikt.

Dexamethasonfosfaat Kalceks oplossing voor injectie/infusie dient bij voorkeur te worden toegediend via de directe intraveneuze route of geïnjecteerd in de infuuslang. De oplossingen zijn echter compatibel met de volgende oplossingen voor infusie (250 ml en 500 ml):

- 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing
- 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing
- Ringer-oplossing.

Bij combinatie met oplossingen voor infusie dient rekening te worden gehouden met de informatie van de respectievelijke fabrikanten over hun oplossingen voor infusie, inclusief de gegevens over compatibiliteit, contra-indicaties, bijwerkingen en interacties.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E

LV-1057, Rīga

Letland

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

RVG 127623

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 oktober 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6, 4.8, 5.1 en 7: 27 januari 2022