

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

Aacidexam 5 mg/ml oplossing voor injectie

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

Injectieflacon met 1 ml oplossing voor injectie die 5 mg dexamethasonnatriumfosfaat bevat, hetgeen overeenkomt met 3,8 mg dexamethason.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Aacidexam is geïndiceerd/voorgesteld bij de volgende aandoeningen, vooral indien orale glucocorticoïdtherapie onmogelijk of ongewenst is.

1. Immunoallergologie (systemische toediening): in enkele gevallen, met name bij exacerbaties, van systemische lupus erythematosus, nefrotisch syndroom met minimale afwijkingen van de glomeruli, polyartritis nodosa, collageenziekten, arteritis temporalis; bij anafylaxie (meestal in combinatie met adrenaline); overgevoeligheidsreacties tegen geneesmiddelen of chemicaliën, serumziekte, transfusiëreacties, angioneurotisch oedeem, ernstige hooikoorts, Stevens-Johnsonsyndroom; bij acute afstotingsreactie van weefsel of orgaantransplantaat.
2. Reumatologie: over het algemeen voor kortdurende, aanvullende behandeling (systemisch of lokaal) van ernstige gevallen van reumatoïde artritis en reumatische osteoartritis, synovitis, spondylitis ankylopoëtica, polymyalgia reumatica, acute reumatische carditis; lokale toediening in gevallen van acute en subacute bursitis, synovitis, epicondylitis, tendovaginitis.
3. Endocrinologie: systemische toediening bij primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie indien tevens suppletie met mineralocorticoïden plaatsvindt, adrenogenitale syndromen, polycystische ovaria, nonsuppuratieve thyreoïditis, thyreotoxische crisis; bij operaties, ernstige stress of trauma in gevallen van verminderde of twijfelachtige bijnierschorsfunctie indien tevens suppletie met mineralocorticoïden plaatsvindt.
4. Dermatologie: systemische toediening in ernstige gevallen van pemphigus en pemphigoïd, exfoliatieve en andere ernstige gevallen van dermatitis, mycosis fungoides, erythema multiforme; intralesionaal in keloïden en sommige gevallen van alopecia areata.
5. Oftalmologie: systemische toediening of lokaal (subconjunctivaal of retrobulbair) bij ernstige, acute of chronische, allergische ontstekingsprocessen van het oog en van de adnexa, zoals allergische conjunctivitis, iritis, iridocyclitis, choroïditis, neuritis optica, sympathische oftalmie; voorkoming van littekens bij oogchirurgie en oogletsel.
6. Gastroenterologie: systemisch of lokaal (per klysma) ter vermindering van de verschijnselen van

colitis ulcerosa en enteritis regionalis; in enkele gevallen van chronische hepatitis, vooral de agressieve vorm met hyperimmunititeit; oesophagitis corrosiva, in enkele gevallen van niettropische spruw, eosinofiele (gastro)enteritis.

7. Cardiologie: systemische toediening in enkele gevallen van pericarditis (idiopathisch, postmyocard infarct en postcommissurotomiesyndroom).
8. Pulmonologie: systemische toediening bij astmatische eosinofiele longinfiltraten en allergische alveolitis, aspiratiepneumonitis, ernstig astma bronchiale en andere vormen van CARA; diffuse interstitiële longaandoeningen; als onderdeel van de behandeling van laryngotracheobronchitis (kroep) en het 'respiratory distress syndrome' bij volwassenen; bij fulminante tuberculose in combinatie met tuberculostatische therapie.
9. Hematologie en oncologie: systemische toediening bij idiopathische en secundaire trombocytopenische purpura (alleen i.v.), autoimmune hemolytische anemie, idiopathische immunogranulocytopenie (agranulocytose), acute en chronische lymfatische leukemie, acute myeloïde leukemie (blastencrisis), ziekte van Hodgkin, andere maligniteiten van het reticuloendotheliale systeem, multipel myeloom, macroglobulinemie; als palliatieve behandeling van terminale kankerpatiënten.
10. Neurologie: systemische toediening bij cerebraal oedeem, indien veroorzaakt door hersentumoren, hersenabcessen en neurochirurgisch ingrijpen (in het laatste geval ook ter preventie van hersenoedeem), echter niet bij cerebraal oedeem veroorzaakt door hoofdtrauma; pseudotumor cerebri, ernstige myasthenia gravis die niet reageert op anticholinesterasetherapie en op thymectomie, in enkele gevallen van acute multipele sclerose en perifere neuritis.
11. Andere indicaties: systemische toediening in de meeste gevallen van tuberculeuze meningitis, pericarditis, peritonitis en (eventueel intrapleuraal) pleuritis (in combinatie met antituberculotherapie); antenataal ter preventie van het neonatale "respiratory distress syndrome"; ernstige trichinose, hypercalciëmie zoals bij neoplasmata, hypervitaminoseD, idiopathische infantiele hypercalciëmie.
12. Aacidexam kan worden toegepast voor de intraveneuze dexamethasonsuppressietest.
13. Aacidexam is geïndiceerd voor de behandeling van coronavirusziekte 2019 (COVID19) bij volwassen en adolescentie patiënten (in de leeftijd 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**

N.B. Alle doseringen zijn opgegeven als mg dexamethasonnatriumfosfaat.

Aacidexam kan systemisch (intraveneus of intramusculair), lokaal of als klysma toegediend worden.

1. In het algemeen hangt de dosering van glucocorticoïden af van de ernst van de toestand en de respons van de patiënt. Onder bepaalde omstandigheden, bijvoorbeeld bij stress en veranderd klinisch beeld, kan een verhoging van de dosering gewenst zijn. Voortzetting van de therapie is ongewenst indien binnen een paar dagen geen gunstige respons wordt verkregen.
2. Voor systemische therapie zijn dagelijkse doseringen van 0,050,2 mg/kg lichaamsgewicht in het algemeen voldoende. Wanneer de symptomen in ernst afnemen moet onder geleide van het klinisch beeld de dosering worden verminderd tot het laagst haalbare niveau of volledig worden afgebouwd. Dit kan worden bereikt door het geven van een dagelijkse dosis van een oraal glucocorticoïd met een kortere biologische halfwaardetijd dan dexamethason, bijvoorbeeld

- prednis(ol)on, bij voorkeur 's ochtends vroeg en om de andere dag.
3. Voor acute, levensbedreigende situaties (bijv. anafylaxie, acuut ernstig astma) kunnen aanzienlijk hogere doses nodig zijn. Cerebraal oedeem (volwassenen): initiële dosis 1020 mg i.v., gevolgd door 6 mg i.v. of i.m. iedere 6 uur, totdat een bevredigend resultaat is bereikt. Bij hersenchirurgie kunnen deze doses nodig zijn tot meerdere dagen na de operatie. Daarna moet de therapie langzaam worden afgebouwd. Een toename van de intracraniale druk, samenhangend met hersentumoren, kan opgeheven worden door continue behandeling.
  4. Voor lokale behandeling kunnen de volgende doseringen worden aanbevolen:  
intraarticulair: 24 mg in grote en 0,81 mg in kleine gewrichten  
intrabursaal: 24 mg; in peesscheden: 0,41 mg.  
De frequentie van deze injecties kan variëren van elke 35 dagen tot elke 23 weken.
  5. In een klysma bij colitis ulcerosa: 5 mg verdund in 120 ml fysiologische zoutoplossing.
  6. Voor de intraveneuze dexamethason suppressietest wordt gedurende drie uur 1 mg dexamethason per uur toegediend, waarna de plasmacortisolspiegel wordt bepaald.

Intraveneuze injecties van hoge doses moeten langzaam worden gegeven over een periode van verscheidene minuten.

Bij behandeling van het '(acute) respiratory distress syndrome (ARDS)' met corticosteroïden moet men dit binnen twee weken na aanvang van het ARDS starten (zie ook rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Dexamethasonnatriumfosfaat kan ook rechtstreeks worden geïnjecteerd in het infusiesysteem, zonder dat er een neerslag ontstaat.

Injecties, met name de intraarticulaire moeten onder strikt aseptische condities worden gegeven daar glucocorticoïden de weerstand tegen infecties verminderen.

#### Voor de behandeling van COVID19

Bij volwassen patiënten 6 mg (1,6 ml) i.v. eenmaal daags gedurende maximaal 10 dagen.

#### *Pediatrische patiënten*

Bij pediatrische patiënten (adolescenten in de leeftijd van 12 jaar en ouder) wordt 6 mg (1,6 ml) i.v. aanbevolen, een keer per dag gedurende maximaal 10 dagen.

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

#### *Ouderen, nierfunctiestoornis, leverfunctiestoornis*

Een aanpassing van de dosis is niet nodig.

### **4.3 Contra-indicaties**

Voor systemische therapie:

- Ulcus ventriculi en duodeni;
- Acute infectieuze processen: virusinfecties en systemische schimmelinfecties (bacteriële infecties: zie 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik");
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Parasitaire infecties;
- Toediening van levend-virusvaccins (zie rubriek 4.4).

Voor lokale therapie:

- Infectie van de plaats van de aandoening, bijvoorbeeld septische artritis ten gevolge van gonorrhoe of tuberculose;
- Bacteriëmie of systemische schimmelinfecties;
- Instabiliteit van het gewricht;
- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- **Ernstige allergische reacties.** In zeldzame gevallen zijn anafylactoïde/anafylactische reacties, soms gepaard gaande met shock, opgetreden bij patiënten die parenteraal corticosteroiden kregen toegediend. Gepaste voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen bij patiënten met antecedenten van een allergische reactie op corticosteroiden.
- **Tumorlyssyndroom.** 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.
- **Ernstige neurologische bijwerkingen bij epidurale toediening.** Bij epidurale injectie van corticosteroiden zijn ernstige neurologische voorvallen gemeld, waarvan sommige met de dood als gevolg. De gemelde voorvallen omvatten onder meer ruggenmerginfarct, paraplegie, quadriplegie, corticale blindheid en beroerte. Deze ernstige neurologische voorvallen zijn gemeld met en zonder gebruik van fluoroscopie. De veiligheid en doeltreffendheid van epidurale toediening van corticosteroiden zijn niet vastgesteld en corticosteroiden zijn niet goedgekeurd voor dit 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 corticosteroid behandeling 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 therapie vereist een tijdelijke dosisverhoging; wanneer langdurige therapie met corticosteroiden kortgeleden is beëindigd kan het nodig zijn om tijdelijk weer met corticoiden 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 gecontra-indiceerd 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.
- **Visusstoornis.** Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. 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 cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

- **Feochromocytoomcrisis.** Feochromocytoomcrisis, wat dodelijk kan zijn, is gemeld na toediening van systemische corticosteroiden. Corticosteroiden mogen alleen worden toegediend aan patiënten met vermoedelijke of geconstateerde feochromocytoom na een passende risico-batenanalyse.
- 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 steroidpsychosen);
  - 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 Acidexam 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.
- 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.
- Corticosteroiden 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.
- Langdurige en herhaalde toediening van glucocorticoïden in gewichtdragende gewrichten kan leiden tot verdere gewrichtsdegeneratie, waarschijnlijk als gevolg van een overmatig gebruik van een nog steeds aangedaan gewricht nadat verlichting van pijn en andere symptomen heeft plaatsgevonden. Daarom dient men bij een patiënt per gewricht gedurende zijn gehele leven niet meer dan 5 injecties toe te dienen.
- Na een langdurige therapie kan het staken van corticosteroiden een corticosteroid-onthoudingssyndroom tot gevolg hebben, begeleid door koorts, myalgie, artralgie en malaise. Dit kan zelfs optreden zonder tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie.
- Corticosteroiden kunnen algemene schimmelinfectie verergeren en dienen daarom niet in aanwezigheid van dergelijke infecties te worden toegepast.
- Langdurig corticosteroidgebruik 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.
- De resultaten van een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek gaven een toename in mortaliteit aan indien behandeling met methylprednisolon werd gestart twee weken na aanvang van ARDS. Daarom moet de behandeling van ARDS met corticosteroiden gestart worden binnen de

eerste twee weken na aanvang van ARDS en niet later (zie ook rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”).

- Te vroeg geboren baby’s: “Beschikbaar bewijs duidt op negatieve langetermijneffecten op de neurologische ontwikkeling na een vroege behandeling (< 96 uur) van te vroeg geboren baby’s met een chronische longaandoening bij aanvangsdoses van 0,25 mg/kg tweemaal daags.”
- **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).
- Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.
- Een behandeling met systemische corticosteroïden mag niet worden stopgezet voor patiënten die reeds met systemische (orale) corticosteroïden worden behandeld voor een andere reden (bijvoorbeeld patiënten met chronisch obstructief longlijden), maar geen aanvullende zuurstof nodig hebben.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Patiënten die tegelijkertijd met glucocorticoïden en een van de volgende geneesmiddelen worden behandeld, dienen onder strenge controle te worden gehouden:
  - Thiazidendiuretica en/of hartglycosiden, vanwege een eventueel verhoogd kaliumverlies. Dit is met name een risico bij patiënten die hartglycosiden gebruiken, daar hypokaliëmie de toxiciteit van deze geneesmiddelen verhoogt;
  - Antidiabetica, daar glucocorticoïden de glucosetolerantie kunnen verslechteren waardoor de behoefte aan antidiabetica kan toenemen;
  - Nonsteroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen, daar de frequentie en ernst van gastrointestinale ulcera kunnen toenemen;
  - Orale anticoagulantia, daar glucocorticoïden de behoefte aan deze geneesmiddelen kunnen doen veranderen.
- Glucocorticoïden kunnen minder werkzaam zijn bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die leverenzymssystemen activeren, zoals rifampicine, efedrine, barbituraten, fenytoïne en primidon.
- Verlaging van de glucocorticoïddosering bij patiënten die salicylaten gebruiken tezamen met een langdurige glucocorticoïdtherapie, moet voorzichtig gebeuren daar in deze situatie salicylaatintoxicatie kan optreden.
- Bij patiënten die tevens amfotericine B krijgen zal men aandacht schenken aan anomalieën ter hoogte van de elektrolytenhuishouding en aan tekenen van cardiale dysfunctie.
- Tijdens corticoïdtherapie moeten bij voorkeur geen vaccinaties worden uitgevoerd, vanwege het immunosuppressieve effect van glucocorticoïden.
- 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.
- Dexamethason is een matige CYP3A4-inductor. Gelijktijdige toediening van dexamethason met andere geneesmiddelen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. indinavir, erytromycine), kan leiden tot verhoogde klaring en lagere plasmaconcentraties van deze stoffen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Over gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In dierproeven is het middel schadelijk gebleken.

De toediening van corticosteroïden aan drachtige dieren kan afwijkingen aan de ontwikkeling van de foetus veroorzaken, waaronder een hazenlip en vertraging van de groei in de baarmoeder. Het middel heeft ook invloed op de groei en de ontwikkeling van de hersenen. Er is geen bewijs dat corticosteroïden aanleiding geven tot een hogere incidentie van aangeboren afwijkingen, zoals een hazenlip bij de mens. Zie ook rubriek 5.3 van de Samenvatting van de Productkenmerken.

Een kind waarvan de moeder gedurende de zwangerschap hoge doses glucocorticoïden heeft ontvangen, dient nauwlettend te worden gecontroleerd op eventuele symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie. Ook in geval van zwangerschap mag een chronische behandeling uiteraard niet plots worden onderbroken. Vrouwen die gedurende de zwangerschap corticosteroïden ontvingen, moeten gedurende en na de weeën en tijdens de verlossing opgevolgd worden voor bijnierschorsinsufficiëntie, ten gevolge van de stress veroorzaakt door geboorte.

Uit onderzoek is gebleken dat er een verhoogd risico bestaat op neonatale hypoglykemie na prenatale toediening van een korte kuur corticosteroïden, waaronder dexamethason, aan vrouwen die risico lopen op late vroeggeboorte.

#### Borstvoeding

Glucocorticoïden worden in zeer geringe hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk, het is echter niet bekend in hoeverre dit schadelijk zou kunnen zijn voor het kind. Het is wenselijk moeders die farmacologische doses corticosteroïden krijgen, te verwittigen dat zij het geven van borstvoeding moeten staken.

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

Als gevolg van mogelijke centrale effecten en visusstoornissen bij langdurige behandeling of hoge dosering kan het besturen van voertuigen en gebruik van machines negatief worden beïnvloed.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Er is niet zozeer sprake van bijwerkingen of complicaties maar van aan de corticoïdtherapie inherente werkingen die ongewenst zijn.

De frequentie van bijwerkingen in de onderstaande tabellen is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Stelsel/orgaanklassen	Bijwerkingen	
Infecties en parasitaire aandoeningen	Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Infecties in immunogecompromitteerde patiënten <input type="checkbox"/> Ongunstig verloop van infecties <input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> Reactivering van latente tuberculose <input type="checkbox"/> Gemaskeerde infecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Leukocytose
Immuunsysteemaandoeningen	Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Overgevoeligheid of anafylactische reacties
Endocriene aandoeningen	Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Remming van hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsstelsel (met kans op bijnierschorsinsufficiëntie wanneer de patiënt wordt blootgesteld aan stress) <input type="checkbox"/> Cushing syndroom

Voedings- stofwisselingsstoornissen	en	Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Natriumretentie <input type="checkbox"/> Vocht retentie <input type="checkbox"/> Hypokaliëmie <input type="checkbox"/> Hypokaliëmiscie alkalose <input type="checkbox"/> Centripetale vetzucht (gelaat, romp) <input type="checkbox"/> Toename eetlust
Psychische stoornissen		Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Stemningsveranderingen: euforie, depressies, angst <input type="checkbox"/> Slapeloosheid <input type="checkbox"/> Psychosen
Zenuwstelselaandoeningen		Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Verhoogde intracraniale druk met papiloedeem (pseudotumor cerebri), vooral bij kinderen tijdens of vlak na snelle onttrekking <input type="checkbox"/> Verergering van epilepsie <input type="checkbox"/> Convulsies <input type="checkbox"/> Hoofdpijn
Oogaandoeningen		Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Cataracta posterior subcapsularis <input type="checkbox"/> Exofthalmus <input type="checkbox"/> Chorioretinopathie <input type="checkbox"/> Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
Evenwichtsorgaan- ooraandoeningen	en	Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Vertigo
Hartaandoeningen		Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Hartfalen bij voorbeschikte patiënten <input type="checkbox"/> Hypertrofische cardiomyopathie bij premature zuigelingen (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen		Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Hypertensie <input type="checkbox"/> Trombo-embolie
Maagdarmsstelselaandoeningen		Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Maagzweer (met verhoogde kans op bloeding en gemaskeerde perforatie) <input type="checkbox"/> Oesophagitis <input type="checkbox"/> Pancreatitis <input type="checkbox"/> Nausea <input type="checkbox"/> Opgezette buik
Huid- onderhuidaandoeningen	en	Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Erytheem van het gelaat <input type="checkbox"/> Acne <input type="checkbox"/> Petechiën <input type="checkbox"/> Ecchymosen <input type="checkbox"/> Urticaria <input type="checkbox"/> Angioneurotisch oedeem <input type="checkbox"/> Toegenomen transpiratie <input type="checkbox"/> Onderdrukte huidreactie bij huidtests <input type="checkbox"/> Hirsutisme
Skeletspierstelsel- bindweefsel- aandoeningen	en	Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Spierzwakte <input type="checkbox"/> Spieratrofie <input type="checkbox"/> Steroïdmyopathie <input type="checkbox"/> Osteoporose (met kans op compressiefracturen van de wervels en pathologische fracturen van de pijpbeenderen) <input type="checkbox"/> Groeiremming bij kinderen en adolescenten
Voortplantingsstelsel- borstaandoeningen	en	Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Verstoord menstratiepatroon
Algemene aandoeningen		Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Gestoorde wondgenezing



Toedieningsplaatsstoornissen	Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Verminderde koolhydraattolerantie <input type="checkbox"/> Verhoogde intra-oculaire druk (kans op glaucoom) <input type="checkbox"/> Negatieve stikstofbalans
------------------------------	------------------------	--

Na lokale injecties kunnen de volgende ongewenste effecten gezien worden:

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen	
Infecties en parasitaire aandoeningen	Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Steriel abces <input type="checkbox"/> Infectie op de plaats van de injectie
Immuunsysteemaandoeningen	Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Allergische reacties
Huid- onderhuidaandoeningen en	Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Subcutane en cutane atrofie (kans op onderhuidse bloedingen)
Skeletspierstelsel- bindweefsel-aandoeningen en	Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Na herhaalde intra-articulaire injectie kan pijnloze destructie van het gewricht optreden gelijkend op artropathie van Charcot
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Frequentie niet bekend	<input type="checkbox"/> Roodheid op de injectieplaats

#### 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 nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
Postbus 97  
B-1000 Brussel Madou  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **4.9 Overdosering**

Uit dierproeven is gebleken dat de acute toxiciteit van dexamethason vrij laag is. Er zijn geen symptomen van een acute, parenterale overdosering bekend.  
Bij chronische overdosering zal een syndroom van Cushing ontstaan.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: glucocorticoïden; ATC-code: H02AB02.

Dexamethason is een synthetisch glucocorticoïd (9 alfafluoro16 alfa methylprednisolon) en wordt vooral gebruikt voor zijn krachtige anti-inflammatoire eigenschappen.

De anti-inflammatoire activiteit van dexamethason is ongeveer 25 maal groter ten opzichte van hydrocortison en 7 maal t.o.v. prednisolon.

Dexamethason heeft vooral glucocorticoïde activiteit. Zij heeft een zeer zwak effect op de natrium waterretentie (het mineralocorticoïde effect is  $\pm$  100 maal minder dan dat van desoxycorticosteron), en komt zelden voor bij de gebruikelijke therapeutische dosis.

### **Antiinflammatoire eigenschappen**

Dexamethason onderdrukt of voorkomt de warmteontwikkeling, roodheid en zwelling waardoor inflammatie is gekenmerkt.

Waarop deze werking berust is nog onvoldoende gekend, doch ze manifesteert zich bij ontstekingen van diverse oorsprong (infectieuze, mechanische, allergische overgevoeligheid) en zowel bij lokale als algemene toediening. Daarbij valt op te merken dat deze werking essentieel symptomatisch is en het fundamenteel proces, bijv. een infectie, niet remt.

### **Endocriene eigenschappen**

Zoals alle glucocorticoïden kan dexamethason gebruikt worden bij de behandeling van primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie. Meestal is een associatie met een mineralocorticoïde dan nodig.

### **Metabole eigenschappen**

Glucocorticoïden stimuleren het eiwitmetabolisme. De vrijgekomen aminozuren worden in de lever via het neoglucogenesep proces omgezet in glucose en glycogeen. De glucose opname in perifere weefsels vermindert, wat aanleiding kan geven tot hyperglykemie en glucosurie, vooral bij patiënten met diabetesaanleg.

Glucocorticoïden werken lipolytisch. Deze lipolyse is het duidelijkst ter hoogte van de ledematen. Tevens hebben zij een lipogenetisch effect dat optreedt ter hoogte van de romp, de nek en het hoofd. Dit alles heeft een herverdeling van de vetdepots tot gevolg.

### **Immunosuppressieve eigenschappen**

Corticosteroïden inhiberen de immunologische afweerprocessen daar ze door een werking op het lymfoïde weefsel de productie van antilichamen verminderen. (Dit uit zich o.m. in een daling van de plasmalymfocyten en een vermindering van het lymfoïde weefsel).

Het RECOVERYonderzoek (Randomised Evaluation of COVID19 thERapY, gerandomiseerde evaluatie van COVID19therapie)<sup>1</sup> is een door de onderzoeker opgezet, individueel gerandomiseerd, gecontroleerd, openlabel onderzoek met aanpasbaar platform voor evaluatie van de effecten van potentiële behandelingen bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen met COVID19.

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

Er werden 6 425 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met dexamethason (2 104 patiënten) of alleen de zorgstandaard (4 321 patiënten). 89% van de patiënten had een in het laboratorium bevestigde SARSCoV2infectie.

Bij de randomisatie kreeg 16% van de patiënten invasieve kunstmatige beademing of extracorporale membraanoxygenatie, 60% alleen zuurstof (met of zonder nietinvasieve beademing) en 24% geen van deze.

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 hartaandoening en 21% van een chronische longaandoening.

## Primair eindpunt

Mortaliteit na 28 dagen was significant lager in de dexamethasongroep dan in de groep met de zorgstandaard, waarbij overlijden werd gemeld voor respectievelijk 482 van de 2 104 patiënten (22,9%) en 1 110 van de 4 321 patiënten (25,7%) (percentageverhouding: 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 groep met de zorgstandaard bij patiënten die invasieve kunstmatige beademing kregen (29,3% vs. 41,4%; percentageverhouding: 0,64; 95%BI: 0,51 tot 0,81) en bij wie aanvullende zuurstof kreeg zonder invasieve kunstmatige beademing (23,3% vs. 26,2%; percentageverhouding: 0,82; 95%BI: 0,72 tot 0,94).

Dexamethason had geen duidelijk effect bij patiënten die bij de randomisatie geen ondersteuning voor de ademhaling kregen (17,8% vs. 14,0%; percentageverhouding: 1,19; 95%BI: 0,91 tot 1,55).

## Secundaire eindpunten

Patiënten in de dexamethasongroep hadden een korter durende ziekenhuisopname dan die in de groep met de zorgstandaard (mediaan: 12 dagen vs. 13 dagen) en een grotere kans op ontslag uit het ziekenhuis bij leven binnen 28 dagen (percentageverhouding: 1,10; 95%BI: 1,03 tot 1,17).

In overeenstemming met het primaire eindpunt werd voor ontslag uit het ziekenhuis binnen 28 dagen het grootste effect waargenomen bij patiënten die bij de randomisatie invasieve kunstmatige beademing kregen (percentageverhouding: 1,48; 95%BI: 1,161,90), gevolgd door alleen zuurstof (percentageverhouding: 1,15; 95%BI: 1,061,24) en patiënten die geen zuurstof kregen, ondervonden geen voordelig effect (percentageverhouding: 0,96; 95%BI: 0,851,08).

Uitkomst	Dexamethason (N = 2 104)	Zorgstandaard (N = 4 321)	Percentage of risicoverhouding [95%BI]*
<i>Aantal/totaal aantal patiënten (%)</i>			
<b>Primaire uitkomst</b>			
Mortaliteit na 28 dagen	482/2 104 (22,9)	1 110/4 321 (25,7)	0,83 (0,750,93)
<b>Secundaire uitkomsten</b>			
Ontslag uit het ziekenhuis binnen 28 dagen	1 413/2 104 (67,2)	2 745/4 321 (63,5)	1,10 (1,031,17)
Invasieve kunstmatige beademing of overlijden†	456/1 780 (25,6)	994/3 638 (27,3)	0,92 (0,841,01)
Invasieve kunstmatige beademing	102/1 780 (5,7)	285/3 638 (7,8)	0,77 (0,620,95)
Overlijden	387/1 780 (21,7)	827/3 638 (22,7)	0,93 (0,841,03)

\* Percentageverhoudingen zijn aangepast voor leeftijd met betrekking tot de uitkomsten van mortaliteit en ontslag uit het ziekenhuis na 28 dagen. Risicoverhoudingen zijn aangepast voor leeftijd met betrekking tot de uitkomst voor het krijgen van invasieve kunstmatige beademing of overlijden en de subcomponenten ervan.

† Patiënten die bij de randomisatie invasieve kunstmatige beademing kregen, werden uitgesloten van deze categorie.

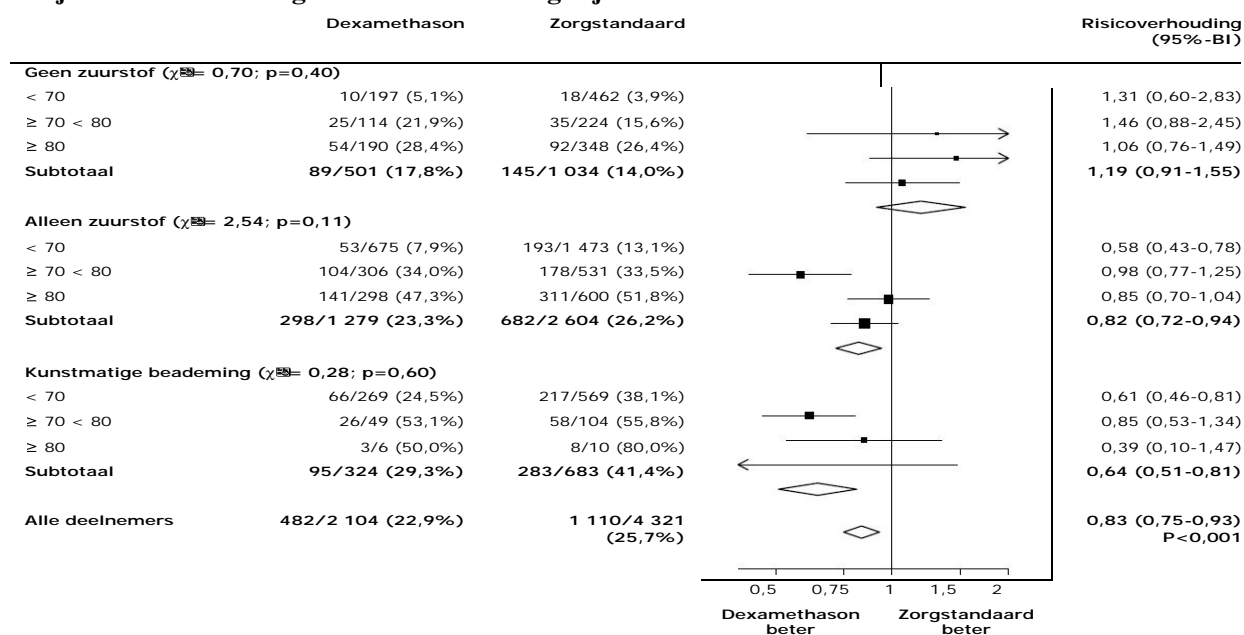
<sup>1</sup> www.recoverytrial.net

## Veiligheid

Er waren vier ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events, SAE's) die verband hielden met de onderzoeksbehandeling: twee SAE's van hyperglykemie, één SAE van psychose die werd geïnduceerd door steroïden en één SAE van een bloeding in het bovenste deel van het maagdarmsstelsel. Alle voorvallen verdwenen.

## Subgroepanalyses

### Effecten op mortaliteit na 28 dagen als gevolg van toewijzing aan DEXAMETHASON, volgens leeftijd en ondersteuning voor de ademhaling bij de randomisatie<sup>2</sup>



## Effecten op mortaliteit na 28 dagen als gevolg van toewijzing aan DEXAMETHASON, volgens ondersteuning voor de ademhaling bij de randomisatie en voorgeschiedenis van een chronische aandoening<sup>3</sup>

	Dexamethason	Zorgstandaard	Risicoverhouding (95%-BI)
<b>Geen zuurstof (<math>\chi^2= 0,08</math>; <math>p=0,78</math>)</b>			
Ziekte in de voorgeschiedenis	65/313 (20,8%)	100/598 (16,7%)	1,22 (0,89-1,66)
Geen ziekte in de voorgeschiedenis	24/188 (12,6%)	45/436 (10,3%)	1,12 (0,68-1,63)
<b>Subtotaal</b>	<b>89/501 (17,8%)</b>	<b>145/1 034 (14,0%)</b>	<b>1,19 (0,91-1,55)</b>
<b>Alleen zuurstof (<math>\chi^2= 2,05</math>; <math>p=0,15</math>)</b>			
Ziekte in de voorgeschiedenis	221/702 (31,5%)	481/1 473 (32,7%)	0,88 (0,75-1,03)
Geen ziekte in de voorgeschiedenis	77/577 (13,3%)	201/1 131 (17,8%)	0,70 (0,54-0,91)
<b>Subtotaal</b>	<b>298/1 279 (23,3%)</b>	<b>682/2 604 (26,2%)</b>	<b>0,82 (0,72-0,94)</b>
<b>Kunstmattige beademing (<math>\chi^2= 1,52</math>; <math>p=0,22</math>)</b>			
Ziekte in de voorgeschiedenis	51/159 (32,1%)	150/346 (43,4%)	0,75 (0,54-1,02)
Geen ziekte in de voorgeschiedenis	44/165 (26,7%)	133/337 (39,5%)	0,56 (0,40-0,78)
<b>Subtotaal</b>	<b>95/324 (29,3%)</b>	<b>283/683 (41,4%)</b>	<b>0,64 (0,51-0,81)</b>
<b>Alle deelnemers</b>	<b>482/2 104 (22,9%)</b>	<b>1 110/4 321 (25,7%)</b>	<b>0,83 (0,75-0,93)</b> $P<0,001$

0,5 0,75 1 1,5 2  
Dexamethason beter Zorgstandaard beter

<sup>2, 3</sup> (bron: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na toediening van Aacidexam wordt het dexamethasonnatriumfosfaat snel gehydrolyseerd tot dexamethason.

Dexamethason is voor 68% gebonden aan plasmaproteïnen.

De plasmahalfwaardetijd bedraagt ongeveer 200 minuten bij mannen en 140 minuten bij vrouwen. Dit verschil is toe te schrijven aan verschillende verdelingsvolumes. Bij beide geslachten bedraagt de totale plasmatische klaring 3,7 ml/min/kg. De biologische halfwaardetijd bedraagt 3654 uur.

Corticosteroïden worden hoofdzakelijk ter hoogte van de lever gemetaboliseerd, alhoewel ook renale metabolisatie optreedt. De meeste metabolieten van dexamethason blijken polaire nietgeconjugeerde derivaten te zijn waarvan de structuur nog niet is opgehelderd. 2,6% wordt ongewijzigd via de urine uitgescheiden.

Na lokale toediening, bijvoorbeeld subcutaan, intraarticulair en periarticulair kan altijd enige absorptie naar de systemische circulatie optreden.

Er bestaat geen rechtstreeks verband tussen de plasmaconcentratie en het therapeutisch effect, omdat een glucocorticoïdewerking zich slechts uit na eiwitsynthese (o.a. van enzymen) in de sensibele weefsels.

### 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 kan de intra-uteriene groei worden vertraagd. De verschijnselen werden gezien bij hoge doseringen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Dinatriumededaat, glycerol, natriumhydroxide of fosforzuur, sterk tot pH 7,3-7,7 en water voor injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Verenigbaarheid met infusievloeistoffen:

Acidexam behoudt zijn werking gedurende minstens 24 uur (bij kamertemperatuur en daglicht) na verdunning met een van de volgende infusievloeistoffen:

- 0,9% NaCl;
- 5% watervrije glucose;
- 10% invertsuiker;
- 5% sorbitol;
- Ringeroplossing;
- Hartmannoplossing (Ringerlactaat);
- Rheomacrodex;
- Isodex;
- Haemaccel.

Acidexam kan direct worden geïnjecteerd in het infusiesysteem zonder dat neerslag ontstaat. Directe injectie in het infusiesysteem is ook mogelijk met de volgende infusievloeistoffen (alhoewel de stabiliteit gedurende 24 uur in deze gevallen niet is onderzocht):

- 10% mannitol;
- Vamin N.

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

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

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

Verpakking met 1, 3 en 10 helder glazen injectieflacons van 1 ml die 5 mg dexamethasonnatriumfosfaat bevatten overeenkomend met 3,8 mg dexamethason basis.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Ierland

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

BE 080026

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 november 1966.  
Datum van laatste verlenging: 16 juni 2008.

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

11/2022.

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2022