

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexabene 4 mg - Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle zu 1 ml enthält 5,26 mg Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (entspricht 4 mg Dexamethason).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Ampulle enthält 20 mg Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung.

pH-Wert: 8,2 – 8,7

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

1. Systemische Anwendung

Dexabene 4 mg - Ampullen werden häufig im Anschluss an eine hochdosiert eingeleitete Notfalltherapie eingesetzt:

- Behandlung und Prophylaxe eines Hirnödems bei Hirntumoren (postoperativ und nach Röntgenbestrahlung) und nach Rückenmarkstraumen
- Anaphylaktische Schockzustände (z. B. Kontrastmittelzwischenfall) in Kombination mit Adrenalin, Antihistaminika und entsprechender Volumensubstitution (cave Mischspritze)
- Hypovolämischer und polytraumatischer Schock, der nicht allein auf Volumensubstitution, Sauerstoffzufuhr und Korrektur der Azidose anspricht (Prophylaxe der Schocklunge)
- Status asthmaticus (unbedingt simultan mit Sympathomimetika)
- Akute schwere Dermatosen (z. B. Pemphigus vulgaris, Erythrodermie, Lyell-Syndrom)
- Schwere Blutkrankheiten (z. B. akute thrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämien, als Begleitmedikation im Rahmen von Leukämiebehandlungen)
- Als Second Line Treatment bei akuter Nebennierenrindeninsuffizienz (Addison-Krise)

Dexabene 4 mg - Ampullen werden angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert.

2. Lokale Anwendung

- Periartikuläre und infiltrative Therapie, z. B. bei Periarthritis humeroscapularis, Epikondylitis, Bursitis, Tendovaginitis, Styloiditis

- Intraartikuläre Injektion, z. B. bei rheumatischer Arthritis, wenn Einzelgelenke befallen sind oder nur ungenügend auf eine Allgemeinbehandlung reagieren, entzündliche Begleitreaktionen bei Arthritis deformans
- Subkonjunktivale Injektion, z. B. bei Konjunktivitis, **Skleritis**, Iridozyklitis, Uveitis (cave Glaukom!)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist von der Schwere des Krankheitsbildes, der individuellen Reaktion des Patienten und bei der intraartikulären Anwendung von der Größe des Gelenkes abhängig.

1. Systemische Anwendung

Bei **akuten Hirnödemen**, z. B. nach Rückenmarkstraumen und intrazerebralen Blutungen, initial 40 – 100 mg Dexamethason i.v.; anschließend 4 – 8 mg Dexamethason i.v. oder i.m. in 2- bis 4-stündigen Abständen über 8 Tage.

Bei **subakuten und chronischen Hirnödemen**, z. B. bei Hirntumoren oder Strahlenschäden, initial 8 – 12 mg Dexamethason i.v.; Fortsetzung der Therapie mit 4 mg Dexamethason i.v. oder i.m. in 6-stündigen Abständen.

Zur Initialbehandlung des **anaphylaktischen Schocks** (nach primärer Adrenalininjektion) 100 mg i.v. bei Erwachsenen bzw. 40 mg i.v. bei Kindern.

Polytraumatischer und hypovolämischer Schock (Prophylaxe der Schocklunge) 100 – 200 mg bei Erwachsenen bzw. 40 mg bei Kindern Dexamethason i.v. In schweren Fällen entweder Wiederholung der Initialdosis nach 4 – 12 Stunden oder Gabe von 20 – 40 mg Dexamethason 6-stündlich über 2 – 3 Tage i.v.

Bei **Status asthmaticus** so früh wie möglich 8 – 40 mg i.v., bei Bedarf wiederholte Injektionen mit 8 mg alle 4 Stunden.

Bei **akuten schweren Dermatosen** und **schweren Blutkrankheiten** Initialbehandlung mit 20 – 40 mg Dexamethason i.v. und Weiterbehandlung je nach Schwere des Falles mit der gleichen Tagesdosis oder niedrigeren Dosen innerhalb der ersten Tage und Umstellung auf orale Therapie.

Zur Therapie der akuten Nebennierenrindeninsuffizienz (Addison-Krise) Therapieeinleitung mit 4 – 8 mg Dexamethason i.v.

Zur Behandlung von COVID-19

Erwachsene Patienten erhalten einmal täglich 6 mg intravenös über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen.
Pädiatrische Patienten

Für pädiatrische Patienten (Jugendliche ab 12 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) wird eine Dosis von 6 mg intravenös einmal täglich für einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen empfohlen.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem klinischen Ansprechen und den individuellen Bedürfnissen des Patienten.

Ältere Patienten, Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz

Dosisanpassungen sind nicht erforderlich.

2. Lokale Anwendung

Zur lokal-infiltrativen, periartikulären und intraartikulären Therapie unter streng aseptischen Bedingungen Injektion von 4 oder 8 mg Dexamethason. Bei der Injektion in ein kleines Gelenk genügen 2 mg Dexamethason. In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung sollen nicht mehr als 3 – 4 Infiltrationen bzw. 3 – 4 Injektionen pro Gelenk erfolgen. Der Abstand zwischen den Injektionen soll 3 – 4 Wochen nicht unterschreiten.

Zur subkonjunktivalen Therapie genügt meist die Applikation von 2 mg Dexamethasonphosphat, je nach Schwere des Falles in Abständen von 2 Tagen bis zu mehreren Wochen.

Glucocorticoide sind nur so lange und nur in so niedriger Dosierung anzuwenden, wie es zur Erzielung und Erhaltung des gewünschten therapeutischen Effektes unbedingt erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen bis zum 14. Lebensjahr ist wegen der Gefahr von Wachstumsstörungen jeweils nach 3-tägiger Behandlung ein 4-tägiges behandlungsfreies Intervall (intermittierende Therapie) einzulegen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen, intramuskulären, intraartikulären, subkonjunktivalen oder lokalen Anwendung (Infiltration).

Dexabene 4 mg - Ampullen werden bei akuten Krankheiten meist langsam (2 – 3 Minuten) intravenös appliziert. Sie können aber auch intramuskulär (nur ausnahmsweise), lokal-infiltrativ, intraartikulär oder subkonjunktival angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Die intraartikuläre Injektion ist kontraindiziert bei

- Infektionen innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des zu behandelnden Gelenks
- bakteriellen Arthritiden
- Instabilität des zu behandelnden Gelenks
- Blutungsneigung (spontan oder durch Antikoagulanzen)
- periartikulärer Kalzifikation
- nicht vaskularisierter Knochennekrose
- Sehnenruptur
- Charcot-Gelenk

Die Infiltration ohne kausale Zusatzbehandlung ist bei Infektionen im Anwendungsbereich kontraindiziert, ebenso die subkonjunktivale Anwendung bei virus-, bakterien- und mykosebedingten Augenerkrankungen sowie Verletzungen und ulzerösen Prozessen der Hornhaut.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Abruptes Absetzen einer mehr als 10 Tage durchgeführten Medikation kann zum Auftreten einer akuten Nebenniereninsuffizienz führen. Deshalb ist bei vorgesehenem Absetzen die Dosis langsam zu reduzieren. Eine Nebennierenrinden- (NNR)-Insuffizienz, die durch eine Glucocorticoidtherapie bedingt ist, kann abhängig von der Dosis und Therapiedauer noch mehrere Monate und in Einzelfällen länger als ein Jahr nach Absetzen der Therapie anhalten.

Kommt es während der Behandlung mit Dexabene zu besonderen körperlichen Stress-Situationen (Unfall, Operation, Geburt u. a.), kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden. Auch bei anhaltender NNR-Insuffizienz nach Therapieende kann die Gabe von Glucocorticoiden in körperlichen Stress-Situationen erforderlich sein.

Dexabene 4 mg - Ampullen sind bei intravenöser Anwendung langsam (2 – 3 Minuten) zu injizieren, da bevorzugt bei zu rascher Injektion kurzfristige, bis zu 3 Minuten anhaltende, an sich harmlose Nebenwirkungen in Form von unangenehmem Kribbeln oder Parästhesien auftreten können.

Bei lokaler Anwendung mögliche systemische Neben- und Wechselwirkungen beachten.

Die intraartikuläre Gabe von Glucocorticoiden erhöht die Gefahr einer Gelenksinfektion. Längerfristige und wiederholte Anwendung von Glucocorticoiden in gewichtstragenden Gelenken kann zu einer Verschlimmerung der verschleißbedingten Veränderungen im Gelenk führen. Ursache dafür ist möglicherweise eine Überbeanspruchung des betroffenen Gelenks nach Rückgang der Schmerzen oder anderer Symptome.

Eine Behandlung mit Dexabene 4 mg - Ampullen kann das Risiko von bakteriellen, viralen, fungalen, parasitischen und opportunistischen Infektionen auf Grund der immunsuppressiven Wirkung verstärken. Die Symptome einer manifestierten oder sich entwickelnden Infektion können verschleiert sein, was die Diagnose schwieriger machen kann. Latente Infektionen, wie z. B. Tuberkulose oder Hepatitis B können reaktiviert werden.

Bei Patienten, die bereits aus anderen Gründen mit systemischen (oralen) Corticosteroiden behandelt werden (z. B. Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung), die aber keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen, sollten die systemischen Corticosteroide nicht abgesetzt werden.

Spezielle Vorsicht ist bei folgender Situation geboten:

- akute und chronische bakterielle Infektionen: Gezielte antibiotische Therapie,
- bei Tuberkulose in der Anamnese Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz.
- systemische Mykosen: Gleichzeitige antimykotische Therapie. Corticosteroide können bakterielle Infektionen und Pilzinfektionen (Candida-Infektionen) begünstigen.
- bestimmte Parasitosen (Amöbeninfektion, Nematoden): Gleichzeitige antiparasitäre Therapie. Bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem Fadenwurm-Befall, können Glucocorticoide zu einer Aktivierung und Verbreitung führen.
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen: Viruserkrankungen können bei Patienten, die mit Dexamethason behandelt werden, besonders schwer verlaufen. Besonders gefährdet sind abwehrgeschwächte (immunsupprimierte) Kinder sowie Personen, die bisher noch keine Masern oder Windpocken hatten. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit Dexamethason Kontakt mit masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollten sie sich umgehend an ihren Arzt wenden, der gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung einleiten kann.
- Magen- oder Darmgeschwüre: Gleichzeitige Therapie mit Ulkusmitteln, sowie sorgfältige Beobachtung (einschließlich Röntgenkontrolle oder Gastroskopie).
- Osteoporose: Abhängig von Dauer und Dosierung der Behandlung ist ein negativer Einfluss auf den Kalzium Metabolismus zu erwarten, sodass eine zusätzliche Gabe von Kalzium notwendig ist und Vitamin D empfohlen wird. Bei Patienten mit bereits bestehender Osteoporose sollte eine zusätzliche Behandlung überlegt werden. Bei schwerer Osteoporose nur bei vitaler Indikation bzw. nur kurzfristig verwenden. Im Alter sollte eine besondere Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und auf Nebenwirkungen wie Osteoporose geachtet werden.
- schwer einstellbarer Bluthochdruck: Kombinierte antihypertone Behandlung und regelmäßige Kontrolle.
- Diabetes mellitus: Klinische Überwachung und Anpassung der antidiabetischen Therapie.
- akute Virusinfektionen (Hepatitis B, Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Keratitis herpetica)
- psychiatrische Anamnese einschließlich Selbstmordrisiko (auch in der Patientenvorgeschichte): Neurologische oder psychiatrische Überwachung wird vorgeschlagen.

- Eng- und Weitwinkelglaukom; Hornhautulzerationen und Hornhautverletzungen: Engmaschige augenärztliche Überwachung und Therapie.
- Herz- oder Niereninsuffizienz: gleichzeitige effektive Therapie der Grunderkrankung und laufende Kontrolle.
- Myasthenia gravis: anfängliche Symptomverschlechterung nach Gabe von Corticoiden ist möglich, daher sorgfältige, vorsichtige Wahl der Startdosis.

Wegen der Gefahr einer Darmperforation dürfen Dexabene 4 mg - Ampullen nur bei zwingender Indikation und unter entsprechender Überwachung angewendet werden bei

- schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation
- Abszessbildung oder eitrigen Infektionen
- Divertikulitis
- Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ)

Anzeichen von peritonealen Irritationen, die einer gastrointestinalen Perforation folgen, können bei Patienten unter hoher Glucocorticoiddosis fehlen.

Phäochromozytom-Krise

Nach der Anwendung von Corticosteroiden wurde vom Auftreten einer Phäochromozytom-Krise berichtet, die tödlich verlaufen kann. Bei Patienten mit einem vermuteten oder diagnostizierten Phäochromozytom sind Corticosteroide nur nach einer angemessenen Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden.

Das Risiko von Sehnerkrankungen, Sehnenentzündungen und Sehnenrissen nimmt mit gleichzeitiger Einnahme von Fluorquinolonen und Corticosteroiden zu.

Impfungen mit Totimpfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Impferfolg bei höheren Dosierungen der Corticoide beeinträchtigt werden kann.

Schwere anaphylaktische Reaktionen können auftreten.

Bei einer lang andauernden Therapie sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt, bei vergleichsweise hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten und der Serum-Kalium-Spiegel zu überwachen. Sorgfältige Überwachung ist auch bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz angezeigt.

Frauen sollten den Arzt von einer bestehenden bzw. eingetretenen Schwangerschaft verständigen.

Unter hohen Dexamethason-Dosen kann eine Bradykardie auftreten.

Nach der Marktzulassung wurde bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen nach der Anwendung von Dexamethason allein oder in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Mitteln das Tumorlyse-Syndrom (TLS) beobachtet. Patienten mit hohem TLS-Risiko, wie etwa Patienten mit einer hohen Proliferationsrate, hoher Tumorlast und hoher Empfindlichkeit gegenüber Zytostatika, sind engmaschig zu überwachen und mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu behandeln.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, ist eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung zu ziehen; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie

z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Hypertrophe Kardiomyopathie

Hypertrophe Kardiomyopathie wurde nach systemischer Anwendung von Corticosteroiden, einschließlich Dexamethason, bei Frühgeborenen berichtet. In den meisten berichteten Fällen war diese nach Absetzen der Behandlung reversibel. Bei Frühgeborenen, die mit systemisch verabreichtem Dexamethason behandelt werden, sollte eine diagnostische Beurteilung und Überwachung der Herzfunktion und -struktur erfolgen (Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte eine besondere Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und auf Nebenwirkungen wie Osteoporose geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Frühgeborene: Verfügbare Daten weisen auf Langzeit-Nebenwirkungen der neuronalen Entwicklung nach frühzeitiger Behandlung (< 96 Stunden) von Frühgeborenen mit chronischer Lungenerkrankung bei Dosierungen von zweimal täglich 0,25 mg/kg zu Beginn der Behandlung hin.

Bei Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich.

Die intramuskuläre Applikation von Dexabene sollte aus folgenden Gründen nur noch ausnahmsweise erfolgen:

- lokale Unverträglichkeit und Gewebsschwund (Fettgewebs- und Muskelatrophie) sind möglich
- Unsicherheit in der Dosierung: initial Dosisüberschuss, später ungenügende Wirkung
- Diskrepanz zwischen Dauer des erwünschten therapeutischen Effektes und der Hemmwirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse

Sonstige Bestandteile

Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Propylenglycol pro Ampulle.

Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase - wie Ethanol - kann Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen bei Neugeborenen hervorrufen.

Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen. Als Konsequenz sollte die Anwendung von Propylenglycol bei schwangeren und stillenden Patientinnen im Einzelfall abgewogen werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z. B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Digitalisglykoside	Glykosidwirkung durch Kaliummangel verstärkt
Saluretika	Zusätzliche Kaliumausscheidung
Antidiabetika	Blutzuckersenkung vermindert

Cumarin-Derivate	Gerinnungshemmung abgeschwächt oder verstärkt Dosisanpassung ist notwendig, wenn es gleichzeitig verabreicht wird.
Ephedrin	Corticoidwirkung vermindert
Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate, Primidon und andere Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren	Corticoidwirkung vermindert
Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Cobicistat, Makrolid-Antibiotika und andere Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren	Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination ist zu vermeiden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sind die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroid-Nebenwirkungen zu überwachen.
Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (z. B. Salizylate und Indometacin)	Erhöhte Gefahr von gastrointestinalen Ulzerationen und Blutungen
Östrogen-haltige Kontrazeptiva	Corticoidwirkung verstärkt
Praziquantel	Herabsetzung der Praziquantel-Konzentration im Blut möglich
ACE-Hemmstoffe	Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen
Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin	Erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien
Somatropin	Somatropinwirkung bei Langzeitgabe vermindert
Laxanzien	Kaliumverlust verstärkt
Atropin, andere Anticholinergika	Zusätzliche Augeninnendrucksteigerung nicht ausgeschlossen
Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien	Die Muskelrelaxation kann länger anhalten
Immunsuppressive Substanzen (Ciclosporin)	Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen und Verschlimmerung oder Manifestation von latenten Infektionen. Bei Ciclosporin besteht zusätzlich erhöhte Gefahr zerebraler Krampfanfälle.
Bupropion	Die gleichzeitige Gabe mit systemischen Glucocorticoiden kann das Risiko von Krampfanfällen erhöhen.
Fluorochinolone	Risiko von Sehenerkrankungen, Sehnenentzündungen und Sehnenrissen ist erhöht.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden: Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.
Protirelin: Der TSH-Anstieg bei Gabe von Protirelin kann reduziert sein.

Erfolgt 8 Wochen vor und bis 2 Wochen nach einer aktiven Immunisierung eine Glucocorticoidbehandlung, so ist mit einer Verminderung oder einem Fehlen der Immunisierung zu rechnen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt.

Schwangerschaft

Dexamethason passiert die Placenta. Während der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten darf die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Anwendung von Dexabene in der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation.

Die Verabreichung von Corticosteroiden an trächtige Tiere kann Missbildungen der fetalen Entwicklung einschließlich Gaumenspalten, intrauterine Wachstumsretardierung und Effekte auf das Wachstum und die Entwicklung des Gehirns verursachen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Corticosteroide zu gesteigertem Auftreten von kongenitalen Anomalien, wie Gaumenspalten/Lippenspalten beim Menschen führen. Siehe auch Abschnitt 5.3.

Werden Glucocorticoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

Studien haben ein erhöhtes Risiko für eine neonatale Hypoglykämie in Folge einer pränatalen Kurzzeitanwendung von Corticosteroiden, einschließlich Dexamethason, bei Frauen mit einem Risiko für eine spätere Frühgeburt gezeigt.

Stillzeit

Glucocorticoide gehen in die Muttermilch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden. Trotzdem ist die Indikation in der Stillzeit streng zu stellen. Sind aus Krankheitsgründen höhere Dosen erforderlich, soll abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Gefahr von Nebenwirkungen ist bei der kurzfristigen Dexamethason-Therapie gering. Man achte jedoch auf Magen- und Darmulzera (oft stressbedingt), die infolge der Corticoidbehandlung symptomarm verlaufen können, und auf die Herabsetzung der Glucosetoleranz und Infekteresistenz.

Vor allem bei Langzeitbehandlung (länger als ca. 2 Wochen) können Nebenwirkungen der Glucocorticoide auftreten, die als übersteigerte Hormonwirkung dem Cushing-Syndrom ähnlich sind.

Folgende Nebenwirkungen können auftreten, die sehr stark von Dosis und Therapiedauer abhängig sind und deren Häufigkeit daher nicht bekannt ist (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Maskierung von Infektionen, Manifestierung, Verbreitung oder Reaktivierung von Infektionen (bakterielle, virale, fungale und parasitische und opportunistische Infektionen), Fadenwurm-Aktivierung (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Blutbildveränderungen (mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie).

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Exanthem), schwere anaphylaktische Reaktionen wie Arrhythmien, Bronchospasmus, Blutdruckabfall oder -anstieg, Kreislaufversagen, Herzstillstand, Schwächung der Immunabwehr.

Endokrine Erkrankungen

Cushing-Syndrom (wie z. B. Vollmondgesicht, Stammfettsucht), Inaktivität bzw. Atrophie der Nebennierenrinde.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung (cave Herzrhythmusstörungen!), Gewichtszunahme, verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, gesteigerter Appetit, Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Psychose, Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Schlafstörungen, Labilität, Angst, Manie, Halluzination, Lebensmüdigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Pseudotumor cerebri, Manifestation einer latenten Epilepsie und Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie.

Augenerkrankungen

Steigerung des Augeninnendrucks (Glaukom), Linsentrübung (Katarakt). Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, Verschlechterung einer bakteriellen Infektion der Cornea, Ptose, Mydriasis, Chemosis, iatrogen Skleraperforation, Chorioretinopathie. In sehr seltenen Fällen reversibler Exophthalmus, bei subkonjunktivaler Anwendung auch Herpes simplex Keratitis, Korneaperforation bei bestehender Keratitis, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen

hypertrophe Kardiomyopathie bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen

Hypertonie, Erhöhung des Atherosklerose- und Thromboserisikos, Gefäßentzündung (Vaskulitis, auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie), Kapillarfragilität.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Magenbeschwerden, Aktivierung und Entstehung von Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni, Pankreatitis (bei Prädisposition z. B. durch Alkoholismus), gastrointestinale Blutungen, Perforationsgefahr bei Colitis ulcerosa.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Hautstreifen (Striae rubrae), Dünnwerden der Haut (Atrophie), punktförmige Hautblutungen (Petechien), Bluterguss (Ekchymosen), Steroidakne, periorale Dermatitis, Teleangiektasien, Hypertrichose, Veränderungen in der Hautpigmentierung.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Muskelschwäche, Muskelschwund (Atrophie), Myopathie, Sehnenkrankungen, Sehnenentzündung, Sehnenriss, Osteoporose, aseptische Knochennekrosen, Wachstumsverzögerung bei Kindern, epidurale Lipomatosis.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
verzögerte Wundheilung

Lokale Anwendung: Lokale Reizungen und Unverträglichkeitserscheinungen sind möglich (Hitzegefühl, länger anhaltende Schmerzen), besonders bei Anwendung am Auge. Die Entwicklung einer Hautatrophie und einer Atrophie des Unterhautgewebes an der Injektionsstelle kann nicht ausgeschlossen werden, wenn Corticosteroide nicht sorgfältig in die Gelenkhöhle injiziert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Intoxikationen mit Dexamethason sind nicht bekannt. Bei Überdosierungen ist mit verstärkten Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) insbesondere auf Endokrinium, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt zu rechnen. Ein Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein, Glucocorticoide;
ATC-Code: H02AB02

Dexamethason ist ein monofluoriertes Glucocorticoide mit ausgeprägten anti-allergischen, anti-entzündlichen und membranstabilisierenden Eigenschaften sowie Wirkungen auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechsel.

Dexamethason besitzt eine etwa 7,5-mal stärkere glucocorticoide Wirkung als Prednisolon und Prednison, im Vergleich zu Hydrocortison ist es 30-mal stärker wirksam, mineralcorticoide Wirkungen fehlen.

Glucocorticoide wie Dexamethason entfalten ihre biologische Wirkung durch Aktivierung der Transkription von corticoidsensitiven Genen. Die entzündungshemmenden, immunsuppressiven und antiproliferativen Effekte werden u. a. durch verringerte Bildung, Freisetzung und Aktivität von Entzündungsmediatoren und durch Inhibierung der spezifischen Funktionen und der Migration von Entzündungszellen hervorgerufen. Zusätzlich wird die Wirkung sensibilisierter T-Lymphozyten und Makrophagen auf Targetzellen durch Corticosteroide möglicherweise verhindert.

Bei einer notwendigen Corticoid-Langzeitmedikation muss die mögliche Induktion einer transienten NNR-Insuffizienz berücksichtigt werden. Die Suppressierbarkeit der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse hängt u. a. auch von individuellen Faktoren ab.

Die Cushing-Schwellendosis beträgt 1,5 mg/Tag.

Die RECOVERY-Studie (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) ist eine forschungsinitierte, individuell randomisierte, kontrollierte, offene, adaptive Plattform-Studie zur Bewertung der Wirkung möglicher Behandlungen von Patienten, die wegen COVID-19 im Krankenhaus behandelt werden.

Die Studie wurde in 176 Krankenhäusern im Vereinigten Königreich durchgeführt.

6425 Patienten erhielten randomisiert entweder Dexamethason (2104 Patienten) oder nur die übliche Standardtherapie (4321 Patienten). Bei 89 % der Patienten war eine SARS-CoV-2-Infektion im Labor bestätigt worden.

Bei Randomisierung erhielten 16 % der Patienten bereits eine invasive mechanische Beatmung oder extrakorporale Membranoxygenierung, 60 % erhielten nur Sauerstoff (mit oder ohne nicht-invasive Beatmung) und 24 % erhielten keine respiratorische Unterstützung.

Die Patienten waren im Mittel 66,1+/-15,7 Jahre alt. 36 % der Patienten waren weiblich. 24 % der Patienten wiesen in der Anamnese Diabetes auf, 27 % hatten Herzerkrankungen und 21 % eine chronische Lungenerkrankung.

Primärer Endpunkt

Die 28-Tage-Mortalitätsrate war mit 482 Todesfällen bei 2104 Patienten (22,9 %) in der Dexamethason-Gruppe signifikant niedriger als in der Standardtherapiegruppe mit 1110 von 4321 Patienten (25,7 %) (Ratenverhältnis [rate ratio, RR]: 0,83; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,75 – 0,93; P < 0,001).

In der Dexamethason-Gruppe war die Sterblichkeit bei den Patienten, die eine invasive mechanische Beatmung erhielten (29,3% vs. 41,4%; RR: 0,64; 95%-KI: 0,51-0,81) sowie bei den Patienten, die nur zusätzlichen Sauerstoff ohne invasive mechanische Beatmung erhielten (23,3 % vs. 26,2 %; RR: 0,82; 95%-KI: 0,72 – 0,94), niedriger als in der Standardtherapiegruppe.

Es gab keinen eindeutigen Effekt von Dexamethason bei Patienten, die bei der Randomisierung keine respiratorische Unterstützung erhielten (17,8 % vs. 14,0 %; RR: 1,19; 95%-KI: 0,91 – 1,55).

Sekundäre Endpunkte

Die Patienten in der Dexamethasongruppe hatten einen kürzeren Aufenthalt im Krankenhaus als die in der Standardtherapiegruppe (median, 12 Tage vs. 13 Tage) und eine größere Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 28 Tagen aus dem Krankenhaus entlassen zu werden (RR: 1,10; 95%-KI: 1,03 – 1,17).

In Übereinstimmung mit dem primären Endpunkt zeigte sich der größte Effekt hinsichtlich der Krankenhausesentlassung innerhalb von 28 Tagen bei Patienten, die eine invasive mechanische Beatmung nach Randomisierung erhielten (RR: 1,48; 95%-KI: 1,16 – 1,90), gefolgt von der Gruppe, die nur Sauerstoff erhielt (RR: 1,15; 95%-KI: 1,06 – 1,24). Es zeigte sich kein positiver Effekt bei Patienten, die keinen Sauerstoff erhielten (RR: 0,96; 95%-KI: 0,85 – 1,08).

Ergebnis	Dexamethason (N = 2104)	Standardtherapie (N = 4321)	Raten-/Risiko- Verhältnis (RR) (95%-KI)*
<i>Anzahl/Gesamtzahl der Patienten (%)</i>			
Primärergebnis			

28-Tages-Mortalität	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75 – 0,93)
Sekundärergebnisse			
Entlassung aus dem Krankenhaus innerhalb von 28 Tagen	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03 – 1,17)
Invasive mechanische Beatmung oder Tod [†]	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84 – 1,01)
Invasive mechanische Beatmung	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62 – 0,95)
Tod	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84 – 1,03)

* RR wurden altersadjustiert im Hinblick auf die Ergebnisse der 28-Tages-Mortalität und der Krankenhausentlassung. RR wurden altersadjustiert im Hinblick auf das Ergebnis des Erhalts einer invasiven mechanischen Beatmung oder des Todes und ihrer Unterkomponenten.

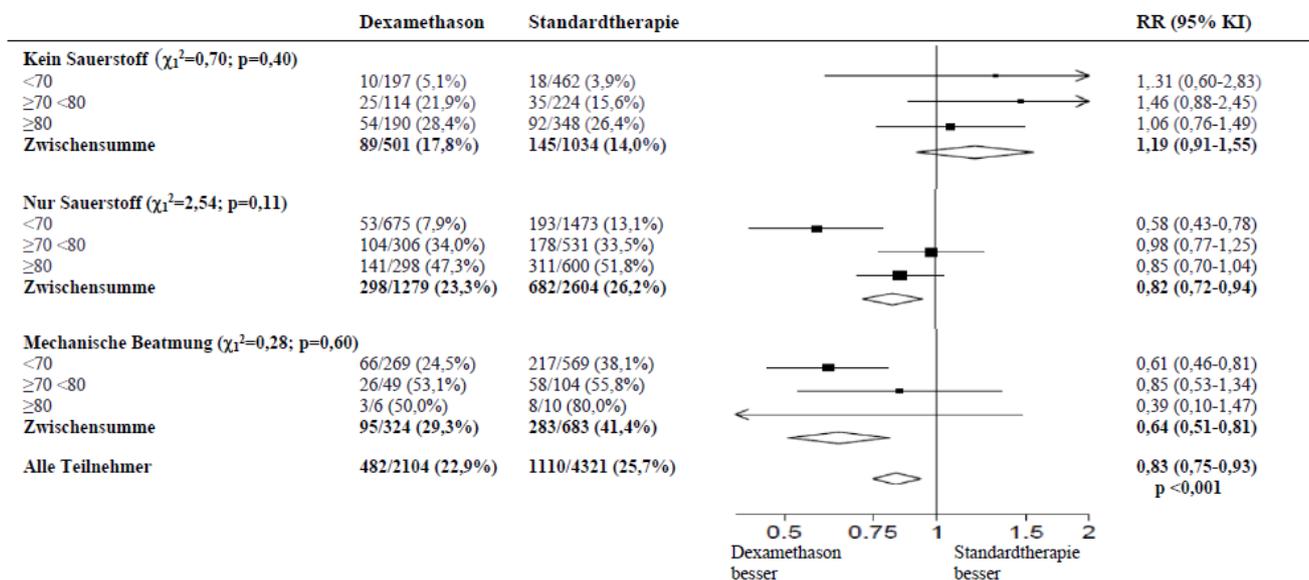
† Patienten, die bei Randomisierung bereits eine invasive mechanische Beatmung erhielten, wurden aus dieser Kategorie ausgeschlossen.

Sicherheit

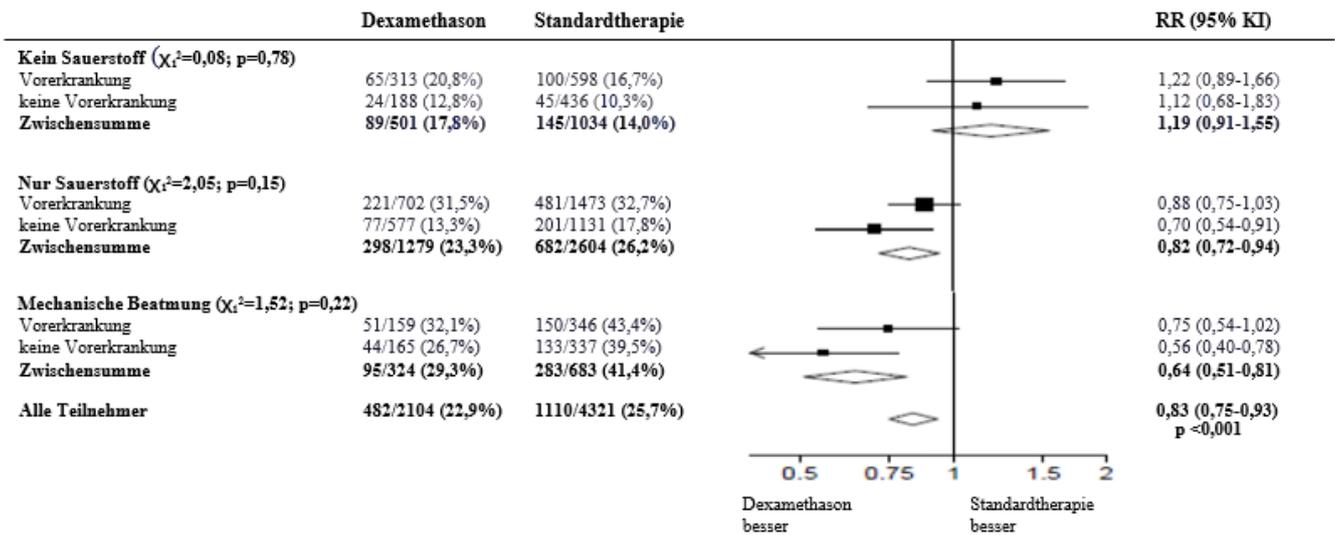
Es gab vier schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) im Zusammenhang mit der Studienbehandlung: zwei SAEs einer Hyperglykämie, ein SAE einer steroidinduzierten Psychose und ein SAE einer oberen Magen-Darm-Blutung. Alle Ereignisse klangen ab.

Subgruppenanalysen

Auswirkungen der Zuordnung zur DEXAMETHASON-Gruppe auf die 28-Tage-Mortalität, nach Alter und der randomisiert erhaltenen Atemunterstützung



Auswirkungen der Zuordnung zur DEXAMETHASON-Gruppe auf die 28-Tage-Mortalität, nach der randomisiert erhaltenen Atemunterstützung und Vorgeschichte einer chronischen Erkrankung



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Dexamethason wird dosisabhängig vorwiegend an Plasmaalbumine gebunden. Bei sehr hohen Konzentrationen liegt der größte Anteil im Blut frei, d. h. nicht an Eiweiß gebunden, vor. Bei Hypalbuminämien steigt der Anteil des ungebundenen (wirksamen) Corticoids.

Die biologische Halbwertszeit (das zeitliche Ausmaß der biologischen Wirkung) beträgt bei Dexamethason 36 – 72 Stunden.

Liquorgängigkeit

Beim Menschen werden vier Stunden nach der intravenösen Applikation von radioaktiv markiertem Dexamethason maximale Dexamethason-Liquorspiegel gemessen, die etwa $\frac{1}{6}$ der gleichzeitigen Plasmakonzentration betragen.

Plazentagängigkeit

Wie alle Glucocorticoide, kann auch Dexamethason die Plazentaschranke passieren, im Gegensatz zu den meisten anderen Corticoiden jedoch unmetabolisiert.

Übergang in die Muttermilch

Zu Dexamethason liegen keine Daten vor. Glucocorticoide gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Belastung des Säuglings wird dabei in der Regel weniger als $\frac{1}{100}$ der systemisch bei der stillenden Mutter zur Verfügung stehenden Dosis betragen. Trotzdem sollte bei der Anwendung höherer Dosen oder bei einer Langzeitbehandlung abgestellt werden.

Biotransformation

Nach intravenöser Injektion von Dexamethason-21-dihydrogenphosphat erfolgt die Esterspaltung sehr rasch. Maximalwerte des freien Dexamethasonalkohols werden nach 10 Minuten gemessen.

Zum Teil erfolgt eine Metabolisierung durch Konjugierung mit Glukuron- oder Schwefelsäure in der Leber mit nachfolgender Ausscheidung hauptsächlich durch die Nieren.

Elimination

Die Serumeliminationshalbwertszeit von Dexamethason beträgt beim erwachsenen Menschen zwischen 168 und 324 Minuten (im Mittel: 4,1 +/- 1,3 Stunden). Dexamethason wird zum größten Teil über die Nieren im Urin in Form des freien Dexamethason-Alkohols ausgeschieden.

Nierenschäden beeinflussen die Dexamethason-Elimination nicht wesentlich. Bei schweren Lebererkrankungen, z. B. Hepatitis, Leberzirrhose, aber auch bei Schwangerschaft und Östrogenapplikation, ist die Eliminationshalbwertszeit der Glucocorticoide verlängert.

Dexamethason-21-dihydrogenphosphat wird beim Menschen hauptsächlich als Dexamethason ausgeschieden. Zu einem kleinen Teil erfolgt eine Hydrierung bzw. Hydroxylierung der Moleküle, wobei als Hauptmetaboliten 6-Hydroxydexamethason und 20-Dihydrodexamethason entstehen. 30 – 40 % der im Urin ausgeschiedenen Menge sind beim Menschen an Glukuronsäure oder Schwefelsäure gebunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Glucocorticoide haben eine sehr geringe akute Toxizität. Zur chronischen Toxizität bei Mensch und Tier liegen keine Erkenntnisse vor. Corticoidbedingte Vergiftungserscheinungen sind nicht bekannt. Bei längerfristiger therapeutischer Anwendung am Menschen mit Dosen > 1 mg/Tag muss jedoch mit ausgeprägten Nebenwirkungen gerechnet werden.

In tierexperimentellen Studien wurden bei Ratten, Mäusen, Hamstern, Kaninchen, Hunden und Primaten Gaumenspalten beobachtet; jedoch nicht bei Pferden und Schafen. In einigen Fällen waren diese Abweichungen mit Defekten des ZNS und Herzens kombiniert. Bei Primaten wurden nach Exposition Veränderungen im Bereich des Gehirns beobachtet. Weiters kann das intrauterine Wachstum verzögert sein. Sämtliche dieser Effekte wurden bei hohen Dosen beobachtet.

Beim Menschen liegen aus bisher publizierten Fällen keine Hinweise auf ein erhöhtes Missbildungsrisiko vor. Die Fallzahlen sind jedoch zu gering, um ein Risiko mit Sicherheit auszuschließen. Bisherige klinische Erfahrungen mit Glucocorticoiden im ersten Trimenon ergeben keinen Hinweis auf ein erhöhtes teratogenes Risiko. Bei Langzeittherapie während der Schwangerschaft sind intrauterine Wachstumsstörungen nicht auszuschließen. Bei einer Behandlung zum Ende der Schwangerschaft besteht für den Feten die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionstherapie beim Neugeborenen erforderlich machen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat
Natriumchlorid
Propylenglycol
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Präparat soll nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasampullen (hydrolytische Klasse I), OPC mit weißem Punkt

Packungen mit 1 × 1 ml, 5 × 1 ml bzw. Bündelpackung mit 25 (5 Packungen mit 5) Ampullen zu 1 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden. Der Inhalt der Ampullen ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt. Reste der Injektionslösung sind zu vernichten.

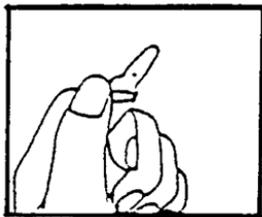
Dexabene 4 mg - Ampullen sollten möglichst direkt intravenös appliziert oder in den Infusionsschlauch injiziert werden. Die Injektionslösung ist jedoch mit folgenden Infusionslösungen kompatibel und innerhalb von 24 Stunden zum Verbrauch bestimmt:

- isotonische 0,9 % Kochsalzlösung
- Ringer-Lactat-Lösung
- Glucose-Lösung 5 % und 10 %

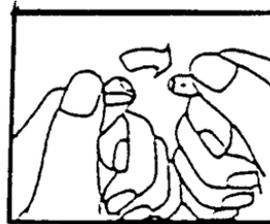
Bei Kombination mit Infusionslösungen sind die Informationen der jeweiligen Hersteller über ihre Infusionslösungen, so auch zur Kompatibilität, zu Gegenanzeigen, Neben- und Wechselwirkungen zu beachten.

Ein Anfeilen der Ampullen ist nicht erforderlich (Brechampullen).

Handhabung der OPC (one-point-cut)-Ampullen:



Farbiger Punkt nach oben! Im Ampullenspiß befindliche Lösung durch Klopfen oder Schütteln nach unten fließen lassen.



Farbiger Punkt nach oben!
Ampullenspiß nach unten abbrechen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.-Nr.: + 43 (0) 1 97007 0
Fax-Nr.: + 43 (0) 1 97007 66

E-Mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20848

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. März 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

03.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten