ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DEXAMETHASON "Nycomed" 4 mg-Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 4 mg Dexamethason.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 3,10 mg Natriumchlorid (entspricht 1,22 mg Natrium).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (intravenöse oder intramuskuläre Injektion)
Klare, farblose Lösung.
pH – Wert: 3,0 – 5,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dexamethason "Nycomed" 4 mg-Ampullen sind in indikations- und substanzabhängiger Dosierung bei allen Krankheiten angezeigt, bei deren Therapie die antiinflammatorische und immunsupprimierende Wirkung von Glucocorticoiden erwünscht ist (falls erforderlich, zusätzlich zur Basistherapie). Die parenterale Verabreichung ist bevorzugt in der Akut- und Notfalltherapie (z. B. bei Atemwegsödemen und akuten allergischen Erkrankungen) anzuwenden, wobei die 4 mg-Ampullen häufig im Anschluss an eine hochdosierte Initialtherapie eingesetzt werden, gefolgt von einer oralen Therapie (siehe 4.2). Wegen der fehlenden mineralcorticoiden Effekte eignet sich Dexamethason nicht als Substitutionstherapie für Patienten mit adrenaler Insuffizienz.

- Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises einschließlich Kollagenosen.
- Allergische Erkrankungen (z.B. Pollenallergie, Asthma bronchiale, Urtikaria, Arzneimittelallergien, anaphylaktische Schockzustände).
- Schwere Asthmaanfälle
- Erkrankungen der Atemwege: Lungenfibrosen,
- Entzündliche Darmerkrankungen wie ulzerative Ileitis/Colitis.
- Bestimmte Nierenerkrankungen, wie nephrotisches Syndrom.
- Akute schwere Dermatosen, wie Pemphigus vulgaris, Erythrodermie.
- Bluterkrankungen, wie thrombopenische Purpura, hämolytische Anämie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

<u>Dosierung</u>

Allgemeine Therapierichtlinien:
Die Dosierung ist sehr individuell, und sie ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und der klinischen Response des Patienten. Die Initialdosis sollte geeignet sein, den gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen und muss klinisch beurteilt werden. Die Dosierung muss während der Therapie evaluiert werden, da sich der Verlauf der zugrunde liegenden Krankheiten ändert, oder Komplikationen in

der Therapie auftreten können. Die Dosierung muss, wenn ein befriedigender Effekt des Arzneimittels erreicht ist, schrittweise jeden 3. Tag reduziert werden bis zur niedrigsten Dosierung, mit der ein zufrieden stellendes klinisches Ansprechen aufrechterhalten werden kann.
Nach einer Therapie, insbesondere nach längerer Anwendung (normalerweise länger als 3 Wochen oder bei Verabreichung hoher Dosen), muss Dexamethason schrittweise abgesetzt werden, um ein Entzugssyndrom zu vermeiden. Ein abruptes Absetzen kann Nebenwirkungen hervorrufen oder tödlich sein.

Die Administrationsmethode ist abhängig von der Schwere der Erkrankung. Gewöhnlich wird die parenterale Administration bei schweren, akuten Erkrankungen oder bei allergischen Schockreaktionen bevorzugt. Wenn ein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen erreicht ist, wird die Dosierung auf orale Administration umgestellt.

***Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre**:*
Bei Kindern bis zum 14. Lebensjahr sollte wegen der Gefahr von Wachstumsstörungen (siehe 4.4) jeweils nach 3-tägiger Behandlung ein 4-tägiges behandlungsfreies Intervall (intermittierende Therapie) eingelegt werden.
Es ist essentiell, die Dosierung schrittweise auf eine Dosis zu reduzieren, die ein zufriedenstellendes klinisches Ansprechen und ein Minimum an unerwünschten Effekten bewirkt.

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren:
Akute allergische Erkrankungen: Initialbehandlung 4-8 mg parenteral.
Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises: Initial 1-8 mg pro Tag, anschließend entsprechend Therapieerfolg.
Anaphylaktische Schockzustände: 40 mg i.v. alle 4-6 Stunden solange der Schock andauert.
Schwere Asthmaanfälle: Initial 10-30 mg Dexamethason i.v., je nach Schwere des Falles. Wiederholung der Initialdosis nach 3-6 Stunden und Weiterbehandlung mit 4 mg Dexamethason pro Tag.
Erkrankungen der Atemwege: Lungenfibrosen: Initial 1-8 mg pro Tag, anschließend entsprechend Therapieerfolg.
Akute schwere Dermatosen und Bluterkrankungen: Initial 1-8 mg pro Tag, anschließend entsprechend Therapieerfolg.

Spezielle Patientengruppen

Dosierung bei beeinträchtigter Leberfunktion:
Da bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion die Proteinbindung aufgrund einer Hypoalbuminämie niedriger ist und der Lebermetabolismus von Dexamethason geringer ist, ist das Auftreten schwerer Nebenwirkungen wahrscheinlicher. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Dosierung bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion:
Es ist bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich, ebenso ist bei Dialyse-Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Dosierung bei geriatrischen Patienten:
Längere Anwendung von Dexamethason bei älteren Patienten kann eine Exazerbation von Diabetes, Bluthochdruck, kongestiven Herzerkrankungen und Osteoporose hervorrufen, oder Depressionen verursachen (siehe 4.8). Es ist essentiell, die Dosis schrittweise auf ein Minimum zu reduzieren, mit dem ein klinisch zufriedenstellendes Ansprechen und ein Minimum an unerwünschten Wirkungen aufrechterhalten werden kann.

Art der Anwendung
Intravenös, intramuskulär.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Systemische Mykosen.
- Impfungen mit bakteriellen oder viralen Lebendimpfstoffen sind kontraindiziert bei Patienten, die eine immunsuppressive Corticoid-Therapie erhalten (da die ungenügende Immunantwort auf Lebendimpfstoffe Infektionen ermöglicht) (siehe 4.).

Bei länger dauernder Therapie:
- Ulcus duodeni
- Ulcus ventriculi
- Schwere Osteoporose
- Schwere Myopathien (ausgenommen Myasthenia gravis)
- Psychiatrische Anamnese
- Akute Virusinfektionen (Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen)
- HBsAg-positive chronisch aktive Hepatitis
- Glaukom
- Poliomyelitis
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- Circa 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Spezielle Warnhinweise:
Längere Anwendung ist, abhängig von der Dosierung und der Therapiedauer, mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Wirkungen verbunden.

Patienten, die eine längere Therapie mit systemischen Corticosteroiden erhalten, sind bezüglich einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse (HPA, adrenale Insuffizienz), Cushing-Syndrom, Hyperglycämie und Glucosurie zu überwachen (siehe 4.8).

Nach einer längeren Anwendung von Corticosteroiden sollte die Therapie ausschleichend beendet werden, um ein Entzugssyndrom zu verhindern (siehe 4.8). Eine adrenocorticale Insuffizienz kann nach Absetzen des Corticosteroids noch für Monate anhalten und kann im Falle von Stresssituationen (Operationen, Erkrankungen) eine Substitutionstherapie erforderlich machen. Das Risiko für eine adrenale Insuffizienz kann durch Tages-alternierende Verabreichung anstatt täglicher Dosen reduziert werden (siehe 4.2).
Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass im Falle eins Arztwechsels (z.B. bei Operationen, auf Reisen, bei Impfungen) dieser über die Behandlung mit Dexamethason zu informieren ist.

Bei einer vorliegenden Infektion oder bei Verdacht auf eine Infektion sollten Corticosteroide nur mit Vorsicht angewendet werden. Durch ihre antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkungen ist die Verabreichung von Corticosteroiden in Dosierungen, die höher sind als die für eine Substitutionstherapie benötigten Dosen, verbunden mit einem höheren Infektionsrisiko, möglicher Verschlimmerung einer existierenden Infektion und möglicher Aktivierung einer latenten Infektion. Die antiinflammatorische Wirkung kann Infektionssymptome verschleiern, bis die Infektion eine höhere Ebene erreicht hat. Wenn neue Infektionen während der Behandlung auftreten, muss dem Umstand der Unmöglichkeit, diese Infektionen zu lokalisieren, spezielle Aufmerksamkeit gewidmet werden (siehe 4.8).

Eine Corticosteroid-Therapie kann das Risiko des Auftretens einer Tuberkulose (TB) bei Patienten mit latenter TB erhöhen. Diese Patienten müssen hinsichtlich einer Reaktivierung einer TB engmaschig überwacht werden. Wenn eine Langzeittherapie bei solchen Patienten erforderlich ist, kann eine antituberkulöse Chemotherapie angezeigt sein. Die Anwendung von Corticosteroiden bei Patienten mit aktiver TB muss auf Fälle einer Verschlimmerung oder disseminierten Erkrankung, wenn die Anwendung

von Corticosteroiden für das Management der Erkrankung zusammen mit einer geeigneten TB-Therapie erfolgt, beschränkt bleiben.

Eine systemische Corticoidtherapie kann das Risiko für schwere oder tödliche Infektionen bei Individuen erhöhen, die Viren wie Windpocken oder Masern in ihrer Umgebung ausgesetzt sind (die Patienten müssen gewarnt werden, dieses Risiko zu vermeiden und umgehend medizinischen Rat einzuholen, wenn ein Risiko für sie besteht).

Corticoide können latente Infektionen mit Amöben aktivieren, daher ist es angezeigt, mögliche latente Infektionen mit Amöben vor Beginn einer Corticoidtherapie auszuschließen.
Bei zerebraler Malaria kann es zu einer Verlängerung des Komas kommen und Pneumonien sowie gastrointestinale Blutungen können häufiger auftreten.

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; 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.

Eine längere systemische Anwendung von Corticosteroiden kann das Risiko für Infektionen am Auge erhöhen. Das Risiko einer Hornhautschädigung ist bei Patienten mit einer Herpesinfektion am Auge erhöht, weil Dexamethason die Infektion verschleiern kann.

Bei Patienten bei denen aufgrund von hohen Dosen an Steroiden eine Immunsuppression besteht, kommt es zu einer verringerten Antikörperbildung und daher nur zu einem teilweisen Impfschutz (siehe auch 4.5).

Corticosteroide verstärken die Gluconeogenese. Ungefähr ein Fünftel der Patienten, die mit hoch dosierten Steroiden behandelt werden, entwickeln einen benignen Steroiddiabetes mit einer niedrigen Empfindlichkeit für Insulin und einem niedrigen renalen Schwellenwert für Glucose. Nach Absetzen der Therapie ist ein benigner Steroiddiabetes reversibel.
Bei bekanntem Diabetes führt eine Corticoidtherapie zu Deregulation, die mit Anpassung der Insulindosierung kompensiert werden kann (siehe 4.8).

Corticosteroide sollten bei Osteoporose mit Vorsicht angewendet werden. Die Langzeitbehandlung mit Corticosteroiden beeinflusst den Metabolismus von Calcium und Phosphat und vergrößert das Osteoporoserisiko (siehe 4.8). Corticosteroide fördern ein Calcium- und Phosphatdefizit, das wiederum die Vitamin D-Werte beeinflusst und damit eine Dosis-abhängige Reduktion von Serum-Osteocalcin (ein Knochenstrukturprotein, das mit der Knochenbildung korreliert), verursacht. Eine Verabreichung von Calcium und Vitamin D3 kann den Verlust an Knochenmasse vorbeugen.

Corticoide können psychische Störungen, eingeschlossen Euphorie, Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderungen, Depressionen und psychotische Tendenzen verursachen (siehe 4.8).

Längere Anwendung von systemischen Glucocorticoiden kann einen posterioren subkapsulären Katarakt und ein Glaukom (aufgrund eines erhöhten Augeninnendrucks) verursachen (siehe 4.8).

Vor Beginn einer Glucocorticoidtherapie ist eine genaue Untersuchung erforderlich, insbesondere sind Magen-Darm-Ulcera auszuschließen. Zur Prophylaxe von Ulcera im Verdauungstrakt ist bei entsprechend disponierten Patienten die Gabe von säurehemmenden Präparaten und eine sorgfältige Beobachtung angezeigt, da infolge der Corticoidtherapie Ulcera symptomarm verlaufen können.

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, sollten engmaschig überwacht und mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen behandelt werden.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Die Ernährung sollte kalium-, eiweiß- und vitaminreich, dabei fett-, kohlehydrat- und kochsalzarm sein. Enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis; d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Spezielle Vorsichtsmaßnahmen:
Corticosteroide müssen mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Gastrointestinalen Erkrankungen wie unspezifische ulcerative Colitis, Divertikulitis und Ileitis wegen einer möglicherweise drohenden Colonperforation Die anti-inflammatorischen Eigenschaften von Corticosteroiden können die Anzeichen einer gastrointestinalen Perforation maskieren und so zu einer verzögerten Diagnose und damit zu einem potentiell tödlichem Ausgang führen.

- Bluthochdruck und/oder kongestive Herzerkrankungen
  Alle Corticosteroide verursachen eine Natriumretention, welche zu einer Flüssigkeitsretention führt. Jene Corticosteroide, die einen größeren mineralcorticoiden Effekt aufweisen (z.B. Cortison, Hydrocortison), führen zu einer stärkeren Flüssigkeitsretention, aber auch Corticosteroide ohne mineralcorticoiden Effekt (wie Dexamethason) führten zu einer gewissen Flüssigkeitsretention. Corticosteroide sollten daher bei Patienten, welche gleichzeitig mit kaliumreduzierenden Diuretika behandelt werden nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch 4.5).

- vorliegenden Lymphtumoren, da es Berichte über das Auftreten eines akuten Tumorlysesyndroms nach der Verabreichung von Glucocorticoiden gibt

- Lebererkrankungen (da Dexamethason eine größere Wirkung haben kann, siehe 4.2),

- Myasthenia gravis, da eine Myopathie verstärkt werden kann

- latenter Epilepsie,

- Hyperparathyreoidismus (da Dexamethason die Erkrankung manifestieren kann),

- Hypothyreose

Eine schnelle intravenöse Injektion einer hohen Dosis an Corticosteroiden kann manchmal zu einem kardiovaskulären Kollaps führen, daher sollten Injektionen langsam oder als Infusion erfolgen (siehe auch 4.8).

<u>Kinder und Jugendliche</u>
Bei Kindern erhöhte eine orale Behandlung mit Prednisolon über einige Wochen das Risiko einer Wachstumsverzögerung, da es dadurch zu einer verringerten Sekretion des Wachstumshormons und einer reduzierten peripheren Empfindlichkeit für das Hormon kommt (siehe 4.2 und 4.8)

Dopingwarnhinweis
Die Anwendung des Arzneimittels Dexamethason "Nycomed" 4 mg-Ampullen kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gastrointestinale Organe und Metabolismus
Hypoglycämische Arzneimittel:
Möglicher Mechanismus: Dexamethason wirkt den Effekten von hypoglycämischen Arzneimitteln entgegen, indem es die Blutzuckerspiegel erhöht (siehe 4.8).
Nebenwirkung: erhöhtes Risiko einer Hyperglycämie.

Acetylsalicylsäure (ASA)
a) Möglicher Mechanismus: erhöhte Clearance von ASA
Nebenwirkung: Verringerte Wirksamkeit von ASA
b) Möglicher Mechanismus: zusätzliche Nebenwirkungen
Nebenwirkung: erhöhtes Risiko für gastrointestinal Blutungen und Ulcera

NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drugs)
Möglicher Mechanismus: zusätzliche Nebenwirkungen
Nebenwirkung: erhöhtes Risiko für gastrointestinal Blutungen und Ulcera

Herz und Kreislauf
Kalium-reduzierende Diuretika:
Möglicher Mechanismus: Additiver renaler Kaliumverlust.
Nebenwirkung: Vergrößertes Hypokaliämie-Risiko und daraus folgende kardiale Arrhythmien.
Klinisches Management: Monitoring der Kaliumspiegel und bei Hypokaliämie Kaliumsubstitution.

Herzglykoside:
Möglicher Mechanismus: Verstärkung der Glykosidwirkung durch Kaliummangel.
Nebenwirkung: erhöhte Toxizität von Herzglykosiden

ACE-Hemmer
Nebenwirkung: das Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen kann erhöht sein.

Antimykotika
Itraconazol
Möglicher Mechanismus: Hemmung des CYP3A4-Metabolismus der Corticosteroide, was eine Erhöhung der Corticosteroid-Plasmaspiegel verursacht.
Nebenwirkung: Vergrößertes Risiko für Corticosteroid-Nebenwirkungen (Myopathie, Glucoseintoleranz und Cushing-Syndrom).

Ketoconazol:
Nebenwirkung: kann die Wirkung von Glucocorticoiden verstärken.

Hormone zur systemischen Anwendung
Orale Kontrazeptiva:
Möglicher Mechanismus: Die Serumspiegel von Dexamethason können aufgrund eines verringerten Metabolismus von Dexamethason ansteigen.
Nebenwirkung: Vergrößertes Risiko von Corticosteroid-Nebenwirkungen.
Klinisches Management: Eventuell ist eine Dosisanpassung des Glucocorticoids notwendig.

Weitere Hormone:
Der TSH-Anstieg bei Gabe von Protirelin kann reduziert sein.
Eine übermäßige Behandlung mit Glucocorticoiden kann die wachstumsfördernde Wirkung von Somatropin hemmen.

Antiinfektiva
Amphotericin B:
Möglicher Mechanismus: Zusätzlicher Kaliumverlust und Wasserretention.
Nebenwirkung: Risiko für Hypokaliämie und kardiale Arrhythmien.

Klinisches Management: Monitoring der Kaliumspiegel und bei Hypokaliämie Kaliumsubstitution und eventuell, wenn benötigt, diuretische Therapie.

Rifampicin:
Möglicher Mechanismus: erhöhter Metabolismus von Dexamethason
Nebenwirkung: Verminderte Wirkung von Dexamethason.

Caspofungin:
Möglicher Mechanismus: Dexamethason, ein Induktor der Arzneimittel-Clearance, kann eine signifikante Reduktion der Caspofungin-Plasmaspiegel induzieren.
Nebenwirkung: Reduzierte Caspofungin-Plasmaspiegel.
Klinisches Management: Eine tägliche Dosis von 70 mg Caspofungin wird empfohlen.

Fluorchinolone (z.B. Ofloxacin, Pefloxacin):
Möglicher Mechanismus: Unbekannt.
Nebenwirkung: Vergrößertes Risiko einer Sehnenruptur.

Zentralnervensystem
Phenytoin und Fosphenytoin:
Möglicher Mechanismus: gesteigerter Metabolismus von Dexamethason Nebenwirkung: Reduzierte Wirkung von Dexamethason.

Quetiapin:
Möglicher Mechanismus: Induktion des P 450 vermittelten Metabolismus von Quetiapin durch Corticosteroide.
Nebenwirkung: verminderte Quetiapin Serumspiegel.
Erhöhte Dosen von Quetiapin können erforderlich sein um eine anhaltende Kontrolle von Schizophrenie-Symptomen zu gewährleisten.

Barbiturate:
Möglicher Mechanismus: verstärkter Metabolismus von Glucocorticoiden aufgrund der leberenzyminduzierenden Wirkung von Barbituraten
Nebenwirkung: Reduzierte Wirkung von Glucocorticoiden

Bupropion:
Die gleichzeitige Gabe mit systemischen Glucocorticoiden kann das Risiko von Krampfanfällen erhöhen.

Immunsuppressiva
Methotrexat:
Möglicher Mechanismus: Beeinflussung der Regulation von Transportproteinen der Hepatozyten durch Dexamethason und Methotrexat Nebenwirkung: erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen von Glucocorticoiden durch wechselseitige Verstärkung der Hepatotoxizität.

Ciclosporin:
Glucocorticoide können die Plasmakonzentration von Ciclosporin erhöhen.

Andere Arzneimittel:
Impfstoffe:
Möglicher Mechanismus: inadäquate Immunresponse auf den Impfstoff.
Nebenwirkung:

- Risiko einer generalisierten, möglicherweise lebensbedrohenden Infektion durch bakterielle oder virale Lebendimpfstoffe (siehe 4.3)
- Reduzierte Immunantwort und daraus resultierender verringerter Impfschutz (siehe 4.4)

Cumarin-Derivate:
Dexamethason kann die Wirksamkeit von Cumarinen sowohl abschwächen als auch verstärken, weshalb bei gleichzeitiger Gabe engmaschige INR-Kontrollen durchgeführt werden sollten.

Cyclophosphamid:
einzelne Corticosteroid-Dosen können die Aktivierung von Cyclophosphamid hemmen, aber nach Langzeitgabe erhöht sich die Aktivierungsrate.

Praziquantel:
durch Corticosteroide ist ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut möglich.

Atropin:
mögliche zusätzliche Augen-Innendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Corticosteroiden.

Lakritze (Süßholz):
Hemmung des Corticosteroidmetabolismus durch Lakritze. Es besteht ein vergrößertes Risiko für Corticosteroidnebenwirkungen.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien:
die Muskelrelaxation kann länger anhalten.

Cholinesterasehemmer:
Glukokortikoide können den Effekt von Cholinesterasehemmern in der Myasthenia gravis-Therapie reduzieren.

NK-1 Antagonisten (Aprepitant):
Möglicher Mechanismus: beide Stoffe beeinflussen CYP450 3A4
Klinisches Management: bei gleichzeitiger Einnahme von Aprepitant ist eine Dosisreduktion von Dexamethason nötig.

Dexamethason bei malignen Erkrankungen:
Möglicher Mechanismus: Reduktion der tumorwachstums-hemmenden Wirkung über den AKT-Signalweg bzw. durch anti-apoptotischen Effekt
Nebenwirkung: Dexamethason kann die Wirkung von Medikamenten, die in der Antitumortherapie eingesetzt werden, herabsetzen (Trastuzumab, Cisplatin, 5-Flouoracil, Gemcitabin).

Laxanzien:
Kaliumverlust verstärkt

Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin:
Erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Dexamethason durchtritt die Plazentaschranke leicht und wird bei vorzeitigen Wehen eingesetzt um die fetale Lungenreifung zu stimulieren. Obwohl mit Hilfe einiger Studien versucht wurde, herauszufinden ob frühzeitige Dexamethasongabe die Sterblichkeitsrate und die Entstehung von chronischen Lungenerkrankungen bei Kindern mit Atemnotsyndrom vermindert, sind die optimale Therapiedauer und die Nebenwirkungen nicht bekannt. Retardation/Reduktion des fetalen Wachstums und der Plazenta können mit einer chronischen Anwendung von Dexamethason in der späten Schwangerschaft verbunden sein.
Ein geringes Risiko für die Ausbildung von Gaumenspalten kann mit der Anwendung therapeutischer Corticosteroid-Dosen im 1. Trimenon assoziiert sein.
Eine teratogene Gefährdung am Menschen durch Glycerinformal ist nicht auszuschließen (siehe 5.3). Deshalb soll grundsätzlich während einer Schwangerschaft oder bei der Möglichkeit einer Schwangerschaft die Behandlung nur unter strengster Indikationsstellung vorgenommen werden.

Stillzeit

Wenn Corticosteroide an stillende Frauen verabreicht werden, werden geringe Mengen in die Milch ausgeschieden. Studien zum Stillen während einer Dexamethason-Therapie liegen nicht vor. Eine Dexamethasontherapie in der Stillzeit sollte nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen. Bei Anwendung von höheren Dosen oder bei Langzeitbehandlung sollte abgestillt werden.

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

Dexamethason hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Im Allgemeinen ist die Inzidenz voraussagbarer Nebenwirkungen, einschließlich Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse, abhängig von der Dosierung, Verabreichungszeit und Behandlungsdauer (siehe 4.2 und 4.4).Unerwünschte Effekte können durch Verabreichung der niedrigsten effektiven Dosis über einen kürzest möglichen Zeitraum minimiert werden.

Kinder und Jugendliche:
Sehr häufig: Wachstumsretardierung bei Kindern und Jugendlichen bis 14 Jahre (nach hoch dosierter, langer Therapie, siehe 4.2 und 4.4)

Infektionen
Sehr häufig: Erhöhtes Infektionsrisiko, Verschlechterung von vorhandenen Infektionen, Aktivierung von latenten Infektionen, Maskierung von Infektionssymptomen aufgrund der immunsuppressiven und antiinflammatorischen Wirkung von Dexamethason

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr häufig: Verringerte Anzahl der eosinophilen Blutzellen und Lymphozyten.
Häufig: Erhöhte Anzahl von Leukozyten und Thrombozyten.
Selten: Thromboserisiko aufgrund von Blutkoagulation.

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr häufig: die immunsuppressive und antiinflammatorische Wirkung kann zur Maskierung oder Verschlimmerung von bestehenden Erkrankungen führen (siehe 4.4).
Gelegentlich: Allergische Reaktionen.

Endokrine Erkrankungen
Sehr häufig: kontinuierliche Anwendung von Dexamethason kann mit adrenaler Insuffizienz assoziiert sein (beginnend mit einer Hemmung des Hypothalamus und kulminierend in einer echten Atrophie des adrenalen Cortex) (siehe 4.4), Entzugssyndrom aufgrund adrenaler Insuffizienz (Kopfschmerzen, Nausea, Benommenheit, Anorexie, Schwäche, Stimmungsschwankungen, Lethargie und unpassende Reaktionen in Stresssituationen - siehe 4.4), "Steroiddiabetes" mit einer niedrigen Empfindlichkeit für Insulin und keine Ketose (20 %) nach hoch dosierter Therapie (siehe 4.4), erhöhter Blutzucker bei schon bestehendem Diabetes mellitus (100 %)
Häufig: Cushing-Syndrom inklusiver veränderte Körperfettverteilung (Mondgesicht, Stammfettsucht und Stiernacken) (siehe 4.4), bei kontinuierlicher Verabreichung von supraphysiologischen Dosen Hypokaliämie verbunden mit wechselweiser Natrium- und

Kaliumretention, Amenorrhoe bei fertilen Frauen, bei Behandlung mit hohen Dosen erhöhte Cholesterin-, Triglycerid- und Lipoproteinspiegel, gesteigerter Appetit und Gewichtszunahme

Gelegentlich: Diabetes mellitus (<1%) bei niedrig dosierter Behandlung, erhöhte Spiegel von Cholesterin und Triglyceriden und Lipoproteinen bei niedrig dosierter Behandlung.

Selten: Störungen der Thyroidfunktion.

Sehr selten: Ketoazidose und hyperosmolares Koma, Manifestation von latentem Hyperparathyreoidismus (siehe 4.4), Störungen der Sexualhormonsekretion (Menstruationsstörungen, Hirsutismus, Impotenz, Vaskulitis), Tumorlysesyndrom (siehe auch 4.4)

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Euphorie, Depression, Corticosteroid-induzierte Psychose (5%).

Gelegentlich: Insomnie, Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderungen, Manie und Halluzinationen (siehe 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Manifestation von latenter Epilepsie, Pseudotumor cerebri (benigne intracranielle Hypertension mit Symptomen wie Kopfschmerzen, verschwommen Sehen und visuellen Störungen).

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Erhöhter intraocularer Druck (bei bis zu 40% der mit oralem Dexamethason behandelten Patienten), Katarakte bei 30% der mit oralem Dexamethason über lange Zeit behandelten Patienten.

Selten: Glaukom bei oraler Langzeitbehandlung.

Sehr selten: Exophthalmus (nach Langzeitbehandlung).

Nicht bekannt: Chorioretinopathie, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen

Häufig: Hypertonie (aufgrund einer Natriumretention, die zu einer Wasserretention führt), Verschlechterung einer kongestiven Herzerkrankung (aufgrund von Natriumretention).

Sehr selten: Kardiomyopathie mit dem vergrößerten Risiko einer verminderten Herzleistung (in der Praxis beobachtet bei Frühgeborenen mir postnataler Glucocorticoid-Exposition beobachtet), Arrhythmien aufgrund von Hypokaliämie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Erhöhtes Tuberkuloserisiko.

Gelegentlich: Myopathie mit Beeinträchtigung der Atemmuskulatur.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Orale Candidiasis, gesteigertes Risiko für gastrointestinale Perforationen bei Colitis, Ileits, Divertikulitis

Gelegentlich: Peptische Ulcera besonders bei Patienten, die mit ASA oder NSAIDs behandelt werden, gastrointestinale Blutungen.

Sehr selten: Pankreatitis nach hoch dosierter Langzeitbehandlung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pilzinfektionen der Schleimhäute, Striae, Akne-ähnliche Eruptionen, Auftreten blauer Flecken, Dermatitis, Ekchymosen, Gesichtserythem, Atrophie, Hirsutismus, beeinträchtigte oder verzögerte Wundheilung, vermehrtes Schwitzen, Teleangiektasien und Verdünnung der Haut, Maskierung oder Verschlechterung bestehender Hauterkrankungen.

Sehr selten: Epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom.

Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Sehr häufig: Osteoporose verbunden mit Symptomen wie Rückenschmerzen, eingeschränkte Mobilität, akute Schmerzen, vertebrale Kompressionsfrakturen und Reduktion der Körperlänge, Frakturen der langen Röhrenknochen (25% mit oraler Langzeitbehandlung, siehe 4.3). Myopathie (10%) nach hochdosierter Behandlung.
Gelegentlich: Aseptische Nekrosen der Knochenstruktur.
Sehr selten: Tendinopathie speziell der Achillessehne oder Patellarsehne

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufig: Vermehrtes nächtliches Harnlassen.
Gelegentlich: Urolithiasis aufgrund einer erhöhten Exkretion von Calcium und Phosphat.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Symptome:
Bei Überdosierung ist mit verstärkten Nebenwirkungen, insbesondere auf das Endokrinium, den Stoffwechsel und Elektrolythaushalt zu rechnen.
Berichte über akute Toxizität und/oder Tod nach Überdosierung sind selten.

Therapie:
Die Therapie einer Überdosierung ist essentiell, symptomatisch und supportativ.
Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glucocorticoide, ATC-Code: H02AB02.

Dexamethason ist ein synthetisches Corticosteroid mit glucocorticoider (antiinflammatorischer) Potenz und sehr kleiner bis fehlender mineralcorticoider Potenz.
0,75 mg von Dexamethason haben eine äquivalente antiinflammatorische Wirkung zu ca. 20 mg Hydrocortison, welches das wichtigste menschliche antiinflammatorische Corticosteroid ist.
Dexamethason wird als zusätzliche Therapie bei einer Vielzahl von entzündlichen Erkrankungen empfohlen und dient als Immunsuppressivum. Wegen der fehlenden mineralcorticoiden Effekte eignet sich Dexamethason nicht als Substitutionstherapie für Patienten mit adrenaler Insuffizienz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dexamethason zählt zu den lang wirkenden Glucocorticoiden.
Bioverfügbarkeit: über 90 %.

Verteilung

Dexamethason wird hauptsächlich an Plasmaproteine (77%) gebunden.
Im Liquor sind 4 Stunden nach intravenöser Applikation maximale Dexamethason-Konzentrationen vorhanden (etwa 15-20 % der Plasmakonzentration). Der Abfall der Dexamethason-Konzentration im Liquor erfolgt sehr langsam (ca. 2/3 der maximalen Konzentration sind noch nach 24 Stunden zu finden).

Biotransformation
Dexamethason wird extensiv in der Leber aber auch in anderen Geweben metabolisiert, dabei entstehen in geringem Umfang 6-Hydroxy- und 20-Dihydrodexamethason.

Elimination
Bis zu 65 % einer Dosis werden innerhalb von 24 Stunden vor allem in glucuronidierter Form - renal eliminiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 190 Minuten.

Dexamethason ist plazentagängig und geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität
Es liegen keine Erkenntnisse hierüber für Tier und Mensch vor. Es sind keine Corticoid-bedingten Intoxikationserscheinungen bekannt. Es muss bei einer längerfristigen hoch dosierten Therapie (z. B. im Bereich oberhalb der Cushing-Schwelle von 1,5 mg/die) mit ausgeprägten Nebenwirkungen gerechnet werden (siehe 4.8).Die Behandlung von neugeborenen Ratten mit Dexamethason führte zu Wachstumsverzögerung und Nierenversagen während der folgenden Periode von 50 Wochen, wahrscheinlich bedingt durch eine entzündliche Reaktion, die einen profibrotischen Effekt auslöst. Die Relevanz dieser Resultate für den Menschen muss durch entsprechende Langzeituntersuchungen evaluiert werden, bevor eine Bewertung möglich ist.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential
Es gibt, die Mutagenität von Dexamethason betreffend, nur unzureichende Untersuchungen. Vorläufig liegen keine Hinweise auf ein mutagenes Potential vor. Die Relevanz dieser Hinweise für den Menschen ist nicht geklärt.
Langzeituntersuchungen am Tier, ein tumorerzeugendes Potential betreffend, liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität
Dexamethason ruft im Tierexperiment an Mäusen, Ratten, Hamstern Kaninchen und Hunden Gaumenspalten und in geringerem Maß andere Missbildungen hervor. Allerdings sind die Fallzahlen zu gering, um ein Risiko mit Sicherheit ausschließen zu können (siehe 4.6).
Im Tierversuch zeigten sich Hinweise auf mögliche Langzeitbeeinträchtigungen nach fetaler Exposition gegenüber Dexamethason. Krallenaffen, die in der Fetalzeit über das Muttertier Dexamethason erhielten zeigten ein minder ausgeprägtes Sozialverhalten, ein schlechteres Abschneiden in motorischen Tests und auch Einbußen bezüglich des affektiven Verhaltens und der kognitiven Leistungen im Vergleich zur Kontrollgruppe.
Weiters zeigte sich eine Neigung zum metabolischen Syndrom.
Bei Schafen wurden nach maternalen Dexamethasongaben (mehrere mg/d für 2d) bevorzugt an männlichen Schafen im Erwachsenenalter Stoffwechselveränderungen in Richtung einer Neigung zu Diabetes beschrieben.
Glycerinformal zeigt im Tierversuch teratogene Wirkungen.
Es wurden keine Beobachtungen bezüglich teratogener Wirkungen von Gycerinformal auf den Menschen gemacht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Natriumchlorid, Glycerinformal (Natriumedetat, Propylgallat, Thiodipropionsäure) 1,3 – Butylenglykol, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

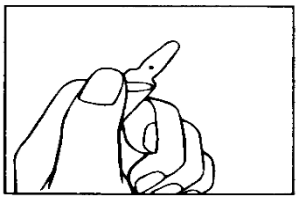
6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25°C lagern.
Die Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

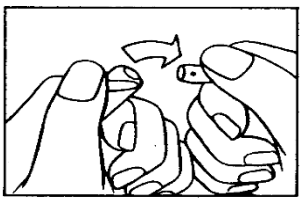
6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Brechampulle mit 1 ml Injektionslösung verpackt in einen Umkarton.
Packungsgrößen:
1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 5 x 5 x 1ml(Bündelpackung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung:
Brechampulle
Anfeilen nicht mehr erforderlich.
Handhabung der OPC (one-point-cut)-Ampullen



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



Farbiger Punkt nach oben!
Ampullenspieß nach unten abbrechen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
4020 Linz

8. ZULASSUNGSNUMMER

12.755

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Dezember 1964
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Jänner 2012

10. STAND DER INFORMATION

April 2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.