ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexamethason HCS 4 mg Tabletten

Dexamethason HCS 8 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dexamethason HCS 4 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 4 mg Dexamethason.

Dexamethason HCS 8 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 8 mg Dexamethason.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dexamethason HCS 4 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 77,9 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Dexamethason HCS 8 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 155,8 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Dexamethason HCS 4 mg Tabletten

Weiße oder cremefarbene, runde Tabletten mit abgeschrägten Kanten und einer Bruchrille auf einer Seite (Stärke: 2,5-3,5 mm, Durchmesser: 5,7-6,3 mm). Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Dexamethason HCS 8 mg Tabletten

Weiße oder cremefarbene, ovale Tabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite (Stärke: 3.5-5.5 mm, Durchmesser: 8.7-9.3 mm). Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neurologie

Hirnödem (nur mit den Symptomen eines intrakraniellen Drucks, nachgewiesen durch Computertomographie) ausgelöst durch einen Hirntumor, neurochirurgischen Eingriff, Hirnabszess.

Lungen- und Atemwegserkrankungen

Verschlimmerung akuten Asthmas, wenn die Verwendung eines oralen Corticosteroids (OCS) geeignet ist, Pseudokrupp.

Dermatologie

Anfangsbehandlung ausgedehnter, schwerer, akuter, auf Glucocorticoide ansprechender Hautkrankheiten, wie z. B. Erythrodermie, Pemphigus vulgaris.

Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie

Anfangsbehandlung von Autoimmunerkrankungen, wie systemischer Lupus erythematodes.

Aktive Phasen der systemischen Vaskulitis, wie Polyarteriitis nodosa.

Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer fortschreitender Verlaufsform, z. B. schnell destruierend verlaufende Formen und/oder mit extraartikulären Manifestationen.

Schwere systemische Verlaufsform von juveniler idiopathischer Arthritis (Still-Syndrom).

Hämatologische Erkrankung

Idiopathische thrombozytopenische Purpura bei Erwachsenen.

Infektiologie

Tuberkulöse Meningitis nur in Verbindung mit antiinfektiöser Therapie.

Dexamethason HCS wird 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 Sauerstoffzufuhrbenötigen.

Onkologie

Palliativtherapie maligner Tumoren.

Prophylaxe und Therapie von zytostatikainduziertem Erbrechen, emetogene Chemotherapie im Rahmen einer antiemetischen Behandlung.

Behandlung von symptomatischen multiplem Myelom, akuter lymphatischer Leukämie, Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

Weitere

Vorbeugung und Behandlung von postoperativem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Behandlung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dexamethason wird täglich in üblichen Dosen von 0,5 bis 10 mg, abhängig von der zu behandelnden Krankheit, verabreicht. Bei schwereren Krankheitszuständen können Dosen über 10 mg pro Tag erforderlich sein. Die Dosis muss dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Schwere der Erkrankung angepasst werden. Um Nebenwirkungen zu minimieren, muss die geringstmögliche wirksame Dosis verwendet werden.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Die unten genannten Dosierungsempfehlungen dienen nur zur Orientierung. Die Anfangs- und Tagesdosen müssen immer auf das individuelle Ansprechen des Patienten und die Schwere der Erkrankung abgestimmt werden.

- **Hirnödem**: Initialdosis und Dauer der Behandlung in Abhängigkeit von Ursache und Schweregrad, 6-16 mg (bis zu 24 mg)/Tag oral, verteilt auf 3-4 Einzeldosen.
- **Akutes Asthma**: Erwachsene: 16 mg/Tag für zwei Tage. Kinder: 0,6 mg/kg Körpergewicht für ein oder zwei Tage.
- **Pseudokrupp**: Kinder: 0,15 mg/kg-0,6 mg/kg in einer einzigen Dosis.
- **Akute Hautkrankheiten**: Je nach Art und Ausmaß der Erkrankung Tagesdosen von 8-40 mg, in einigen Fällen bis zu 100 mg, gefolgt von einer Weiterbehandlung in fallender Dosierung entsprechend dem klinischen Bedarf.
- **Aktive Phase von rheumatischen Systemerkrankungen**: Systemischer Lupus erythematodes 6-16 mg/Tag.
- Während aktiven Phasen der systemischen Vaskulitis, wie Polyarteriitis nodosa muss die Behandlungsdauer in Fällen von gleichzeitiger positiver Hepatitis-B-Serologie auf zwei Wochen begrenzt werden.
- **Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progressiver Verlaufsform**: bei schnell destruierend verlaufenden Formen 12-16 mg/Tag, bei extraartikulären Manifestationen 6-12 mg/Tag.
- **Idiopathische thrombozytopenische Purpura**: 40 mg für 4 Tage in Zyklen.
- **Tuberkulöse Meningitis**: Patienten mit Krankheitsgrad II oder III erhalten eine vierwöchige intravenöse Behandlung (0,4 mg pro Kilogramm pro Tag für Woche 1, 0,3 mg pro Kilogramm pro Tag für Woche 2, 0,2 mg pro Kilogramm pro Tag für Woche 3 und 0,1 mg pro Kilogramm pro Tag für Woche 4) und anschließend eine orale Behandlung für vier Wochen, beginnend mit insgesamt 4 mg pro Tag und mit einer Abnahme um 1 mg pro Woche. Patienten mit Krankheitsgrad I erhalten eine zweiwöchige intravenöse Therapie (0,3 mg pro Kilogramm pro Tag für Woche 1 und 0,2 mg pro Kilogramm pro Tag für Woche 2) und anschließend eine orale Behandlung für vier Wochen (0,1 mg pro Kilogramm pro Tag für Woche 3, dann insgesamt 3 mg pro Tag, mit einer Abnahme von 1 mg pro Woche).
- **Palliativtherapie maligner Tumoren**: Initialdosis und Dauer der Behandlung in Abhängigkeit von Ursache und Schweregrad, 3-20 mg/Tag. Für die palliative Behandlung können auch sehr hohe Dosen bis zu 96 mg verwendet werden. Für eine optimale Dosierung und eine Verringerung der Anzahl der Tabletten, können Kombinationen von niedrigen Dosisstärken (4 und 8 mg) und höheren Dosisstärken (20 mg oder 40 mg) verwendet werden.
- **Prophylaxe und Therapie von zytostatikainduziertem Erbrechen, emetogene Chemotherapie im Rahmen einer antiemetischen Behandlung**: 8-20 mg Dexamethason vor Beginn der Chemotherapie, dann 4-16 mg/Tag an Tag 2 und 3.
- **Vorbeugung und Behandlung von postoperativem Erbrechen, im Rahmen antiemetischer Behandlung**: Einzeldosis von 8 mg vor der Operation.
- **Behandlung des symptomatischen multiplen Myeloms, akuter lymphatischer Leukämie, Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit anderen Arzneimitteln:** die übliche Dosierung beträgt 40 mg oder 20 mg einmal pro Tag.

Die Dosis und die Verabreichungshäufigkeit variieren in Abhängigkeit mit dem therapeutischen Protokoll und der zugehörigen Behandlung(en). Die Dexamethason Verabreichung muss den Anweisungen für die Verabreichung von Dexamethason entsprechen, wenn sie in der Fachinformation der zugehörigen Behandlung(en) beschrieben ist. Ist dies nicht der Fall, müssen örtliche oder internationale Behandlungsprotokolle und Richtlinien angewendet werden. Verschreibende Ärzte

müssen, unter Berücksichtigung der Verfassung und des Krankheitsstatus des Patienten, sorgfältig ermitteln, welche Dosierung von Dexamethason verwendet werden muss.

Dexamethason HCS 4 mg Tabletten

- **Behandlung von COVID-19:** Erwachsene Patienten erhalten einmal täglich 6 mg oral über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen.
  Pädiatrische Patienten: Für pädiatrische Patienten (Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) wird eine Dosis von 6 mg oral 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.

Nierenfunktionsstörung

Patienten, die sich einer laufenden aktiven Hämodialyse unterziehen, können eine erhöhte Ausscheidung von Arzneimitteln über das Dialysat zeigen und somit eine Anpassung der Steroiddosis erfordern.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen können Dosisanpassungen erforderlich sein. Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung können die biologischen Wirkungen von Dexamethason potenziert werden, aufgrund der langsameren Verstoffwechslung (verlängerte Plasmahalbwertszeit) und der Hypoalbuminämie (erhöhte Plasmaspiegel des freien Arzneimittels), was auch mehr Nebenwirkungen verursachen kann.

Ältere Patienten

Die Behandlung von älteren Patienten, vor allem, wenn sie langfristig durchgeführt wird, muss unter Berücksichtigung einiger der schwerwiegenderen Folgen der gängigen Nebenwirkungen von Corticosteroiden im Alter (Osteoporose, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, reduzierte Immunität, psychische Veränderungen) geplant werden. Bei solchen Patienten können die Plasmakonzentrationen von Dexamethason höher sein und seine Ausscheidung langsamer als bei jüngeren Patienten erfolgen, weshalb die Dosis entsprechend reduziert werden muss.

Kinder und Jugendliche

Die Ausscheidung von Dexamethason ist bei Kindern und Erwachsenen in etwa gleich, wenn die Dosierung ihrem Körper entsprechend eingestellt wird. Die Dosierung muss unter Berücksichtigung möglicher Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung und auf Anzeichen von Nebennierensuppression geplant werden.

Langzeitbehandlung

Bei einer Langzeittherapie verschiedener Erkrankungen nach der Initialtherapie muss die Glucocorticoid-Behandlung von Dexamethason auf Prednison/Prednisolon umgestellt werden, da es hierbei zu einer geringeren Nebennierenrindensuppression kommt.

Absetzen der Behandlung

Nach abruptem Absetzen einer Langzeitbehandlung mit hohen Dosen von Glucocorticoiden kann akutes Nebennierenversagen auftreten. Aus diesem Grund muss die Glucocorticoiddosierung in diesen Fällen stufenweise reduziert und die Behandlung stufenweise abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Dexamethason muss mit oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden, um eine Reizung des Magen-Darm-Traktes zu minimieren. Alkohol- sowie koffeinhaltige Getränke müssen vermieden werden.

Dexamethason HCS liegt in Tablettenform von 4 mg, 8 mg, 20 mg und 40 mg vor. Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden und somit zusätzliche 2 mg und 10 mg Stärken zur Verfügung stellen und das Herunterschlucken der Tabletten für den Patienten vereinfachen.

Wenn die Therapie jeden zweiten Tag nicht möglich ist, kann die gesamte tägliche Dosis vom Glucocorticoid in der Regel als eine einzige Morgendosis verabreicht werden; allerdings werden einige Patienten aufgeteilte Tagesdosen benötigen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Systemische Infektion, sofern nicht eine spezifische antiinfektive Therapie angewendet wird.

Magengeschwür oder Zwölffingerdarmgeschwür.

Die Impfung mit Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit hohen therapeutischen Dosen von Dexamethason (und anderen Corticosteroiden) ist aufgrund der Möglichkeit einer viralen Infektion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Behandlung mit Dexamethason darf bei folgenden Krankheiten nur bei stärkster Indikation und, wenn nötig, zusätzlicher gezielter antiinfektiöser Therapie durchgeführt werden:

- Akute Virusinfektionen (Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Keratitis herpetica)
- HBsAg-positive chronisch-aktive Hepatitis
- Ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5)
- Systemische Mykosen und Parasitosen (z. B. Nematoden)
- Poliomyelitis
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- Akute und chronische bakterielle Infektionen
- Bei Tuberkulose in der Anamnese (Reaktivierungsrisiko) Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz
- Mit Verdacht auf oder bestätigter Strongyloidiasis (Zwergfadenwurminfektion). Die Behandlung mit Glucocorticoiden kann zur Strongyloides-Hyperinfektion und Verbreitung mit ausgedehnter Larvenwanderung führen.

Zusätzlich darf eine Therapie mit Dexamethason nur bei starker Indikation und, wenn nötig, zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei:

- Magen-Darm-Geschwüren
- Schwere Osteoporose (da Corticosteroide eine negative Wirkung auf den Kalziumhaushalt haben)
- Schwer einstellbarer Bluthochdruck
- Schwer einstellbarer Diabetes mellitus
- Psychiatrische Erkrankungen (einschließlich der Anamnese)
- Engwinkelglaukom und Weitwinkelglaukom

- Hornhautulzerationen und Hornhautverletzungen
- Schwere Herzinsuffizienz

Nebennierenrindeninsuffizienz

Eine Nebennierenrindeninsuffizienz, die durch eine Glucocorticoidtherapie bedingt ist, kann, abhängig von Dosis und Therapiedauer noch mehrere Monate und in Einzelfällen länger als ein Jahr nach Absetzen der Therapie anhalten. Kommt es während der Behandlung mit Dexamethason zu besonderen körperlichen Stresssituationen (Trauma, Operation, Entbindung, usw.), kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden. Wegen der möglichen Gefährdung in Stresssituationen muss daher für den Patienten bei länger dauernder Therapie ein Corticoid-Ausweis ausgestellt werden. Auch bei anhaltender Nebennierenrindeninsuffizienz nach Therapieende kann die Gabe von Glucocorticoiden in körperlichen Stresssituationen erforderlich sein. Eine therapieinduzierte akute Nebennierenrindeninsuffizienz kann durch langsame Dosisreduktion bis zu einem geplanten Therapieende minimiert werden.

Beendigung der Behandlung

Glucocorticoid Dosen müssen schrittweise reduziert werden.

Folgende Risiken müssen bei einer Unterbrechung oder einem Abbruch der langfristigen Glucocorticoidgabe in Betracht gezogen werden:

- Verschlimmerung oder Wiederauftreten der zugrunde liegenden Erkrankung, akute Nebennierenrindeninsuffizienz, Corticosteroid Entzugssyndrom (Ein “Entzugssyndrom“ kann Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen, Entzündungen der Nasenschleimhaut (Rhinitis), Gewichtsverlust, juckende Haut und Entzündungen des Auges (Bindehautentzündung) umfassen).

Anaphylaktische Reaktionen

Schwere anaphylaktische Reaktionen können auftreten.

Tendinitis

Das Risiko von Sehnenentzündung und Sehnenriss ist bei Patienten, die gleichzeitig mit Glucocorticoiden und Fluorchinolonen behandelt werden, erhöht.

Myasthenia gravis

Eine vorbestehende Myasthenia gravis kann sich zu Beginn der Behandlung mit Dexamethason verschlechtern.

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, muss 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 Anwendung von Corticosteroiden kann hinteres subkapsuläres Katarakt und Glaukome mit einer möglichen Beschädigung des Sehnervs verursachen und kann das Risiko vermehrter sekundärer Augeninfektionen aufgrund von Pilzen oder Viren erhöhen.

Corticosteroide dürfen wegen möglicher Hornhautperforation bei Patienten mit einer Herpes simplex-Infektion im Auge mit Vorsicht eingesetzt werden.

Darmperforation

Wegen der Gefahr einer Darmperforation darf Dexamethason nur bei dringender Indikation und unter angemessener Überwachung angewendet werden bei:

- Schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation
- Divertikulitis
- Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ)

Die Anzeichen einer peritonealen Reizung nach gastrointestinaler Perforation können bei Patienten, die hohe Dosen von Glucocorticoiden erhalten, fehlen.

Diabetes

Während der Anwendung von Dexamethason bei Diabetikern ist ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Während der Behandlung mit Dexamethason ist eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich, insbesondere bei Anwendung hoher Dosen und bei Patienten mit schwer einstellbarem Bluthochdruck.

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sind sorgfältig zu überwachen, da die Gefahr einer Verschlechterung besteht.

Unter hohen Dexamethasondosen kann eine Bradykardie auftreten.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Corticosteroiden bei Patienten, die kürzlich einen Myokardinfarkt erlitten hatten, da von Myokardrupturen berichtet wurde.

Infektionen

Die Behandlung mit Dexamethason kann die Symptome einer existierenden, oder sich entwickelnden Infektion verbergen und so eine Diagnose erschweren. Der verlängerte Gebrauch selbst geringer Mengen Dexamethason kann zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen, auch durch Mikroorganismen, die sonst selten Infektionen verursachen (sogenannte opportunistische Infektionen).

Bestimmte Viruserkrankungen (Windpocken, Masern) können bei Patienten, die mit Glucocorticoiden behandelt wurden, besonders schwer verlaufen.

Kinder und immungeschwächte Personen ohne vorherige Windpocken- oder Maserninfektion sind besonders gefährdet. Wenn diese Patienten während einer Behandlung mit Dexamethason Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, muss ggf. eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Bei einer COVID-19-Infektion sollen systemische Kortikosteroide bei Patienten, die bereits mit systemischen (oralen) Kortikosteroiden aus anderen Gründen behandelt werden, aber keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen, nicht abgesetzt werden (z. B. Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung).

Impfung

Impfungen mit Totimpfstoff sind immer möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Impferfolg durch höhere Dosierungen von Corticoiden beeinträchtigt werden kann.

Bei einer Langzeitbehandlung mit Dexamethason sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) empfohlen.

Stoffwechselstörungen

Bei hohen Dosen muss eine ausreichende Kalziumzufuhr und Natriumrestriktion sowie der Serum-Kaliumspiegel überwacht werden. Abhängig von Dauer und Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Kalzium-Stoffwechsel gerechnet werden, so dass eine Osteoporose-Prophylaxe zu empfehlen ist. Dies gilt vor allem bei gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren, wie familiärer Veranlagung, höherem Lebensalter, nach der Menopause, ungenügender Protein- und Kalziumzufuhr, starkem Rauchen, übermäßigem Alkoholkonsum, sowie Mangel an körperlicher Aktivität. Die Vorbeugung besteht in ausreichender Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr und körperlicher Aktivität. Bei bereits bestehender Osteoporose muss zusätzlich eine medikamentöse Therapie erwogen werden.

Bei Patienten mit Migräne müssen Corticosteroide mit Vorsicht eingesetzt werden, da Corticosteroide Flüssigkeitsansammlungen verursachen können.

Psychologische Veränderungen

Psychologische Veränderungen manifestieren sich in verschiedenen Formen, wobei die gängigste Euphorie ist. Depression, psychotische Reaktionen und suizidale Tendenzen können ebenfalls auftreten.

Diese Krankheiten können schwerwiegend sein. Normalerweise beginnen sie innerhalb weniger Tage oder Wochen nach Beginn der Medikation. Ihr Auftreten ist am wahrscheinlichsten bei hohen Dosen. Die meisten dieser Probleme verschwinden, wenn die Dosis gesenkt wird oder die Gabe des Arzneimittels gestoppt wird. Wenn jedoch Probleme auftreten, könnte eine Behandlung notwendig werden. In einigen Fällen traten psychische Probleme auf, wenn Dosen verringert oder abgesetzt wurden.

Hirnödem oder erhöhter Hirndruck

Corticosteroide dürfen nicht in Verbindung mit einer Kopfverletzung angewendet werden, da sie wahrscheinlich nicht von Nutzen sein werden oder sogar Schäden anrichten können.

Phäochromozytom-Krisen

Nach Anwendung von systemischen Corticosteroiden wurden Phäochromozytom-Krisen berichtet, die tödlich verlaufen können. Corticosteroide dürfen daher Patienten mit vermutetem oder identifiziertem Phäochromozytom nur nach einer angemessenen Risiko-Nutzen-Abwägung verabreicht werden.

<u>Kinder und Jugendliche</u>

Corticosteroide verursachen eine dosisabhängige Hemmung des Wachstums in der frühen Kindheit, Kindheit und Jugend da Corticosteroide eine vorzeitige Schließung der Epiphysen verursachen können, welche irreversibel sein kann.

Daher muss während der Langzeitbehandlung mit Dexamethason eine sehr starke Indikation bei Kindern vorliegen und ihre Wachstumsrate muss regelmäßig überprüft werden.

Frühgeborene: Verfügbare Daten nach einer frühen Behandlung (< 96 Stunden) von Frühgeborenen mit bronchopulmonarer Dysplasie mit Initialdosen von zweimal täglich 0,25 mg/kg deuten auf unerwünschte Langzeitfolgen bei der neurologischen Entwicklung hin.

<u>Ältere Patienten</u>

Die Nebenwirkungen von systemischen Corticosteroiden können insbesondere im Alter schwerwiegende Folgen haben, vor allem Osteoporose, Hypertonie, Hypokaliämie, Diabetes,

Infektanfälligkeit und Atrophie der Haut. Eine engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich, um lebensbedrohliche Reaktionen zu verhindern.

Einfluss von diagnostischen Tests

Glucocorticoide können Hautreaktion auf Allergietests unterdrücken. Ebenfalls können sie den Nitroblau-Tetrazolium Test für bakterielle Infektionen beeinflussen und zu falsch-negativen Ergebnissen führen.

Hinweis auf Doping

Die Einnahme von Dexamethason kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Dexamethason HCS enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vor der Anwendung von Dexamethason HCS in Verbindung mit anderen Arzneimitteln muss auf die Fachinformation dieses Arzneimittels Bezug genommen werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Patienten, die NSARs einnehmen, müssen überwacht werden, da NSARs die Häufigkeit und/oder die Schwere von Magengeschwüren erhöhen können. Acetylsalicylsäure darf in Kombination mit Corticosteroiden bei Hypoprothrombinämie nur unter Vorsicht angewendet werden.

Die renale Ausscheidung von Salicylaten wird durch Corticosteroide erhöht. Daher muss die Dosierung von Salicylaten reduziert werden, sobald die Steroide abgesetzt werden. Der Entzug von Steroiden kann aufgrund der Zunahme von Salicylat-Konzentration im Serum zu einer Salicylat-Vergiftung führen.

Corticosteroide reduzieren die Wirkung von Antidiabetika wie Insulin, Sulfonylharnstoffen und Metformin. Hyperglykämie und diabetische Ketoazidose können gelegentlich auftreten.

Diabetiker müssen daher zu Beginn der Behandlung häufigeren Blut- und Urintests unterzogen werden.

Die hypokalemische Wirkung von Acetazolamid, Schleifendiuretika, Thiazid-Diuretika, Kaliuretica, Amphotericin B-Injektionen (Glukomineral)-Corticosteroide, Tetracosactid und Abführmitteln wird zunehmen. Hypokaliämie fördert Herzarrhythmien, insbesondere Torsade de Pointes und erhöht die Toxizität von Herzglykosiden. Vor der Behandlung mit Corticosteroiden muss eine Hypokaliämie korrigiert werden. Patienten müssen mit Elektrokardiographie und in Hinblick auf Elektrolyte klinisch überwacht werden. Darüber hinaus gibt es Berichte über Fälle, in denen die gleichzeitige Verwendung von Amphotericin B und Hydrocortison zu einem vergrößerten Herzen und zu Herzversagen führte.

Anti-Ulcer-Arzneimittel: Carbenoxolon erhöht das Risiko einer Hypokaliämie.

Chloroquin, Hydroxychloroquin und Mefloquin: Erhöhtes Risiko von Myopathien und Kardiomyopathien.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertensiva kann durch Corticosteroide beeinflusst werden. Die Dosierung der antihypertensiven Behandlung muss während der Behandlung mit Dexamethason gegebenenfalls angepasst werden.

Thalidomid: Große Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung mit Thalidomid angebracht, da bereits von Fällen von toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet worden ist.

Die Wirkung von Schutzimpfungen kann während der Behandlung mit Dexamethason reduziert werden.

Impfung mit Lebendvakzinen während der Behandlung mit großen therapeutischen Dosen von Dexamethason (und anderen Corticosteroiden) ist aufgrund der Möglichkeit einer viralen Infektion kontraindiziert. In diesem Fall muss die Impfung bis mindestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Corticosteroiden verschoben werden. Andere Arten von Immunisierung während der Behandlung mit großen therapeutischen Dosen von Corticosteroiden sind hinsichtlich des Risikos von neurologischen Komplikationen und verminderter oder fehlender Zunahme der Antikörper-Titer (im Vergleich mit den erwarteten Werten) und daher einer geringeren Schutzwirkung, gefährlich. Patienten, die Corticosteroide lokal (parenteral) oder für einen kurzen Zeitraum (weniger als 2 Wochen) erhalten haben, können jedoch in kleineren Dosen immunisiert werden.

Cholinesterase-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Cholinesterase-Hemmern und Corticosteroiden kann schwere Muskelschwäche bei Patienten mit Myasthenia gravis verursachen. Wenn möglich, müssen Cholinesterase-Hemmer mindestens 24 Stunden vor dem Beginn der Corticosteroid-Therapie abgesetzt werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Glucocorticoiden und Fluoroquinolonen behandelt werden, ist das Risiko von Sehnenentzündung und Sehnenriss erhöht.

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dexamethason:

Dexamethason wird über das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert.

Die Verabreichung von Dexamethason mit CYP3A4-Induktoren, wie Ephedrin, Barbituraten, Rifabutin, Rifampicin, Phenytoin und Carbamazepin kann zu reduzierten Plasmakonzentrationen von Dexamethason führen, in diesem Fall muss die Dosis erhöht werden.

Aminoglutethimid kann die Reduktion von Dexamethason beschleunigen und seine Wirksamkeit vermindern. Falls erforderlich, muss die Dexamethason Dosierung angepasst werden.

Gallensäure-Harze, wie Cholestyramin, können die Absorption von Dexamethason verringern.

Topisch angewendete gastrointestinale Arzneimittel, Antazida, Aktivkohle: Bei gleichzeitiger Gabe von Prednisolon und Dexamethason wurde eine abnehmende Glucocorticoid-Resorption beobachtet. Daher muss die Verabreichung von Glucocorticoiden und topisch angewendeten gastrointestinalen Arzneimitteln, Antazida und Aktivkohle verschoben werden (mit einem Intervall von mindestens zwei Stunden).

Die Verabreichung von Dexamethason mit CYP3A4-Inhibitoren, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol), HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) und Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen und einer verringerten Ausscheidung von Dexamethason führen. Falls erforderlich, muss die Dexamethason-Dosis reduziert werden.

Ketoconazol kann nicht nur die Plasmakonzentration von Dexamethason durch Hemmung von CYP3A4 erhöhen, sondern auch die adrenale Corticosteroid Synthese unterdrücken und eine Nebennierenrindeninsuffizienz nach Absetzen der Behandlung mit Corticosteroiden verursachen.

Östrogene, einschließlich oraler Kontrazeptiva, können den Stoffwechsel bestimmter Corticosteroide hemmen und dadurch ihre Wirkung verstärken.

Effekte von Dexamethason auf andere Arzneimittel

Dexamethason ist ein moderater Induktor von CYP3A4. Die Verabreichung von Dexamethason mit Substanzen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, kann zu einer erhöhten Ausscheidung und einer verringerten Plasmakonzentration dieser Stoffe führen.

Tuberkulostatika: Bei gleichzeitiger Einnahme von Prednisolon wurde eine Reduktion der Isoniazid-Plasmakonzentrationen beobachtet. Patienten, die Isoniazid einnehmen, müssen engmaschig überwacht werden.

Cyclosporin: Die gleichzeitige Verabreichung von Cyclosporin und Corticosteroiden kann zu einer erhöhten Wirkung beider Substanzen führen. Es besteht ein erhöhtes Risiko für zerebrale Anfälle.

Praziquantel: Reduzierte Praziquantel Plasmakonzentrationen schaffen ein Risiko für ein Therapieversagen aufgrund des erhöhten Leberstoffwechsels von Dexamethason.

Orale Antikoagulanzien (Kumarin): Die gleichzeitige Behandlung mit Corticosteroiden kann entweder zu einer Verstärkung oder zu einer Schwächung der Wirkung von oralen Antikoagulanzien führen. Bei hohen Dosen oder einer über 10 Tage dauernden Behandlung besteht das Risiko einer Blutung besonders bei Corticoid-Therapien (gastrointestinale Schleimhaut, vaskuläre Fragilität). Patienten, die Corticosteroide in Kombination mit oralen Antikoagulanzien verwenden, müssen engmaschig überwacht werden (Kontrollen am Tag 8, dann alle zwei Wochen während und nach der Behandlung).

Atropin und andere Anticholinergika: Ein Anstieg des Augeninnendrucks kann während der gleichzeitigen Verabreichung mit Dexamethason festgestellt werden.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien: die muskelentspannende Wirkung kann länger anhalten.

Somatotropin: die Wirkung des Wachstumshormons kann reduziert sein.

Protirelin: Eine reduzierte Erhöhung der TRH-Werte kann während der Verabreichung von Protirelin bemerkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dexamethason passiert die Plazentaschranke. Die Verabreichung von Corticosteroiden an trächtige Tiere kann zu Anomalien in der fötalen Entwicklung führen, einschließlich Gaumenspalte, intrauterine Wachstumsverzögerung und Auswirkungen auf Gehirnwachstum und -entwicklung. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Corticosteroide zu einer erhöhten Inzidenz von angeborenen Missbildungen führen, wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalte beim Menschen (siehe Abschnitt 5.3). Langfristige oder wiederholte Corticosteroidtherapie während der Schwangerschaft erhöht das Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung. Sind Neugeborene in der pränatalen Phase Corticosteroiden ausgesetzt, besteht ein erhöhtes Risiko von Nebennierenrindeninsuffizienz, die unter normalen Umständen eine spontane postnatale Regression erfährt und daher selten von klinischer Bedeutung ist. Dexamethason darf während der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten, nur verschrieben werden, wenn der Nutzen das Risiko für Mutter und Kind überwiegt.

Stillzeit

Glucocorticoide gehen in die Muttermilch über. Über den Übergang von Dexamethason in die Muttermilch beim Menschen existieren nur unzureichende Informationen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Säuglinge von Müttern, die eine hohe Dosis von systemischen Corticosteroiden über einen längeren Zeitraum einnehmen, können ein gewisses Maß an Nebennierensuppression haben.

Eine Entscheidung darüber, das Stillen fortzusetzen/abzubrechen oder die Therapie mit Dexamethason fortzusetzen/abzubrechen, muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung mit Dexamethason für die Frau erfolgen.

Fertilität

Dexamethason verringert die Testosteron-Biosynthese und die endogene ACTH-Sekretion, was die Spermatogenese und den ovariellen Zyklus beeinflusst.

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

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

Dexamethason kann Verwirrtheit, Halluzinationen, Schwindel, Somnolenz, Müdigkeit, Synkope und verschwommenes Sehen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Patienten davon betroffen sind, müssen sie angewiesen werden, während der Behandlung mit Dexamethason nicht am Straßenverkehr teilzunehmen, keine Maschinen zu benutzen und keine gefährlichen Tätigkeiten auszuführen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung der Sicherheitsprofile

Die Häufigkeit der zu erwartenden Nebenwirkungen korreliert mit der relativen Wirksamkeit der Substanz, Dosis, Tageszeit der Verabreichung und der Dauer der Behandlung. Während einer Kurzzeittherapie, unter Einhaltung der Dosierungsempfehlungen und unter einer engmaschigen Überwachung der Patienten, ist das Risiko von Nebenwirkungen gering.

Zu den üblichen Nebenwirkungen der kurzfristigen Dexamethason-Behandlung (Tage/Wochen) gehören Gewichtszunahme, psychische Störungen, Glukoseintoleranz und vorübergehende Nebennierenrindeninsuffizienz. Langfristige Dexamethason-Behandlung (Monate/Jahre) verursacht in der Regel zentrale Fettleibigkeit, Hautsprödigkeit, Muskelschwund, Osteoporose, Wachstumsverzögerung und langfristige Nebenniereninsuffizienz. (Siehe auch Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Erhöhte Anfälligkeit für oder Verschlimmerung von (latenten) Infektionen*(einschließlich Septikämie, Tuberkulose, Augeninfektionen, Windpocken, Masern, Pilz- und Virusinfektionen) mit Maskierung der klinischen Symptome, opportunistische Infektionen
Erkrankungen des Blutes und	Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyzythämie,

Lymphsystems	anormale Koagulation
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Immunsuppression (siehe auch unter "Infektionen und parasitäre Erkrankungen")
Endokrine Erkrankungen	Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und Induktion des Cushing-Syndroms (typische Symptome: Vollmondgesicht, Fülle, Stammfettsucht), sekundäre Nebennieren- und Hypophysen-Insuffizienz* (vor allem bei Stress, wie Trauma oder Operation), Wachstumsunterdrückung in der frühen Kindheit, Kindheit und Jugend, Menstruationsstörungen und Amenorrhoe, Hirsutismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme, negatives Eiweiß- und Kalziumgleichgewicht*, gesteigerter Appetit, Natrium- und Wasserretention*, Kaliumausscheidung* (Vorsicht: Rhythmusstörungen), hypokalemische Alkalose, Manifestation eines latenten Diabetes mellitus, gestörte Kohlenhydrattoleranz mit einer notwendigen Dosiserhöhung der Antidiabetikum-Behandlung*, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie
Psychiatrische Erkrankungen*	Psychische Abhängigkeit, Depression, Schlaflosigkeit, verschlimmerte Schizophrenie, Geisteskrankheit, von Euphorie bis zu einer manifestierten Psychose
Erkrankungen des Nervensystems	Erhöhter Hirndruck mit Papillenödem bei Kindern (Pseudotumor cerebri), in der Regel nach Absetzen der Behandlung; Manifestation einer latenten Epilepsie, Erhöhung der Anfallhäufigkeit bei manifester Epilepsie, Schwindel, Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Erhöhter Augeninnendruck, Glaukom*, Papillenödem, Katarakt*, vor allem mit hinterer subkapsulärer Trübung, Hornhaut- und Lederhaut-Atrophie, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, Verschlechterung der Symptome, die mit Hornhautulkus* assoziiert sind, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)*
Herzerkrankungen	Herzmuskelruptur nach einem kürzlich erlittenen Herzinfarkt, Herzinsuffizienz in prädisponierten Patienten, Kompensationsstörung des Herzens*
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, Vaskulitis, Verstärkte Atherosklerose- und erhöhtes Thrombose-/Thromboembolierisiko (Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes kann zu thromboembolischen Komplikationen führen)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schluckauf
Gastrointestinale Erkrankungen	Dyspepsie, Magenbeschwerden*, Magengeschwüre mit Perforationen und Blutungen, akute Pankreatitis, Ulcerative Ösophagitis, Ösophagus-Candidiasis, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen

Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	Hypertrichose, Hautatrophie, Teleangiektasien, Striae, Erythem, Steroid-Akne, Petechien, Ekchymosen, allergische Dermatitis, Urtikaria, Angioneurotisches Ödem, schütteres Haar, Pigmentstörungen, erhöhte Kapillarzerbrechlichkeit, periorale Dermatitis, Hyperhidrose, Neigung zu Blutergüssen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Vorzeitiger Epiphysenschluss, Osteoporose, Frakturen der Wirbelsäule und der langen Knochen, aseptische Nekrose des Oberschenkel- und Oberarmknochens, Sehnenruptur*, proximale Myopathie, Muskelschwäche, Verlust der Muskelmasse
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Verringerte Reaktion auf Impfungen und Hauttests. Verzögerte Wundheilung, Unwohlsein, Krankheitsgefühl, Steroidentzugssyndrom: eine zu schnelle Reduktion der Corticosteroid-Dosis nach längerer Behandlung kann zu einer akuten Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypotonie und Tod führen. Ein Entzugssyndrom kann mit Fieber, Myalgie, Arthralgie, Rhinitis, Konjunktivitis, schmerzhaft juckenden Hautknötchen und Gewichtsverlust einhergehen.

*siehe auch Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nebennierenrindeninsuffizienz

Eine Nebennierenrindeninsuffizienz, die durch Glucocorticoid-Behandlung verursacht wird, kann, abhängig von der Dosis und der Dauer der Behandlung, für viele Monate und in einigen Fällen mehr als ein Jahr nach dem Absetzen der Behandlung bestehen bleiben. (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Psychologische Veränderungen

Psychologische Veränderungen sind in verschiedenen Formen manifestiert, wobei die gängigste Form Euphorie ist. Depression, psychotische Reaktionen und suizidale Tendenzen können ebenfalls auftreten. Diese Krankheiten können schwerwiegend sein. Normalerweise beginnen sie innerhalb weniger Tage oder Wochen nach Beginn der Medikation. Sie treten mit höherer Wahrscheinlichkeit bei hohen Dosierungen auf. Die meisten dieser Probleme verschwinden wieder, wenn die Dosis gesenkt oder die Gabe des Arzneimittels gestoppt wird. (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Infektionen

Die Behandlung mit Dexamethason kann die Symptome einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion verbergen und damit eine Diagnose erschweren sowie zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen. (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Darmperforation

Corticosteroide können einem erhöhten Risiko einer Kolonperforation bei schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation, Divertikulitis und Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ) zugeordnet werden.

Anzeichen für eine peritoneale Reizung nach einer Magen-Darm-Perforation können bei Patienten, die hohe Dosen von Glucocorticoiden einnehmen, fehlen. (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Bradykardie, Verschlechterung einer schweren Herzinsuffizienz und schwer zu regulierender Bluthochdruck können auftreten. Vorsicht ist geboten, wenn Corticosteroide bei Patienten angewendet werden, die erst kürzlich einen Myokardinfarkt als Myokardruptur erlitten haben. (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Kinder und Jugendliche

Corticosteroide verursachen eine dosisabhängige Hemmung des Wachstums in der frühen Kindheit, Kindheit und Jugend, da Corticosteroide zu einer vorzeitigen Schließung der Epiphysen führen können, welche irreversibel sein kann. (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Ältere Patienten

Die Nebenwirkungen der systemischen Corticosteroide können insbesondere im Alter schwerwiegende Folgen haben, vor allem Osteoporose, Hypertonie, Hypokaliämie, Diabetes, Infektanfälligkeit und Atrophie der Haut. (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

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

Berichte über akute Toxizität und/oder Todesfälle im Zusammenhang mit Glucocorticoiden nach einer Überdosierung sind selten.

Eine Überdosierung oder längerer Gebrauch kann die unerwünschten Wirkungen der Glucocorticoide verstärken.

Therapie

Es steht kein Antidot zur Verfügung. Die Behandlung muss symptomatisch und unterstützend sein und wenn möglich, mit einer Dosisreduktion von Dexamethason einhergehen.

Eine Behandlung auf chronische Vergiftungserscheinungen ist wahrscheinlich nicht indiziert, es sei denn, der Patient ist in einem Zustand, der ihn ungewöhnlich anfällig für die negativen Wirkungen von Corticosteroiden macht.

In diesem Fall muss der Magen entleert und eine symptomatische Behandlung nach Bedarf eingeleitet werden. Anaphylaktische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen können mit Epinephrin (Adrenalin), Überdruckbeatmung und Aminophyllin behandelt werden. Der Patient muss warm und ruhig gehalten werden. Die biologische Halbwertszeit von Dexamethason im Plasma beträgt etwa 190 Minuten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein; Glucocorticoide

ATC-Code: H02AB02

Wirkungsmechanismus

Dexamethason ist ein hochwirksames und lang wirkendes Glucocorticoid mit vernachlässigbarer Natrium-Retention und ist daher besonders geeignet für die Anwendung bei Patienten mit Herzversagen und Hypertonie.

Dexamethason hat entzündungshemmende, antiallergische, fiebersenkende und immunsuppressive Eigenschaften.

Äquivalente Dosen bestimmter Corticosteroide in mg

Dexamethason	0,75
Cortisol	20
Hydrocortison	25
Prednison	5
Prednisolon	5
Methylprednisolon	4
Triamcinolon	4
Bethasmethason	0,75

Dexamethason hat eine biologische Halbwertszeit von 36-54 Stunden und ist daher bei Bedingungen geeignet, unter denen eine kontinuierliche Glucocorticoidwirkung erforderlich ist.

Die RECOVERY-Studie (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY,)[1] ist eine forschungsinitiierte, 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 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 Krankenhausentlassung innerhalb von 28 Tagen bei Patienten, die eine invasive mechanische Beatmung bei 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).

[1] www.recoverytrial.net

Ergebnis	Dexamethason (N=2104)	Standardtherapie (N=4321)	Raten-/Risiko-Verhältnis (RR) (95% KI)✱
	Anzahl/Gesamtzahl der Patienten (%)		
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.

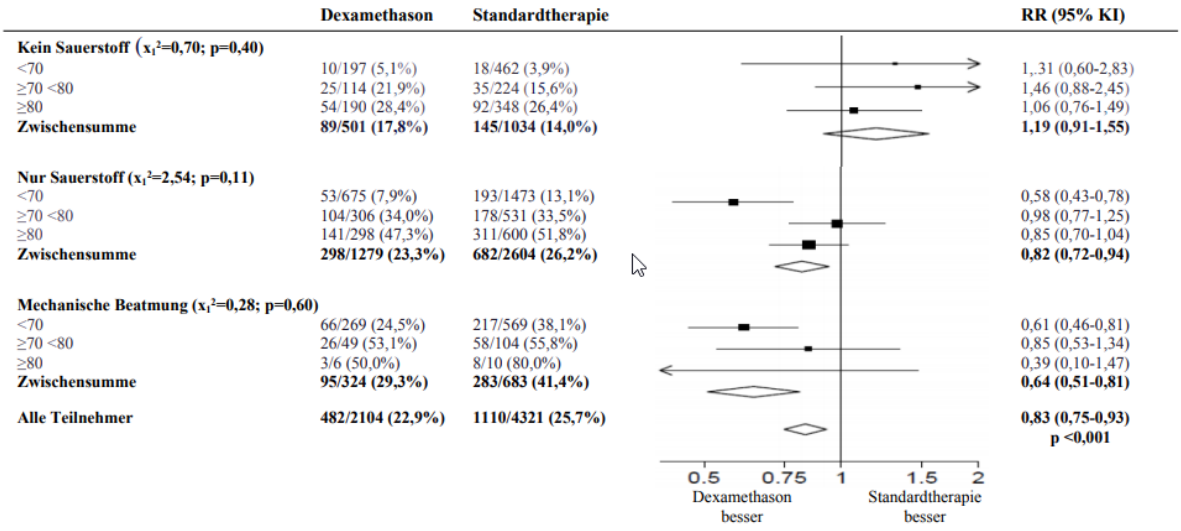
✝ Patienten, die bei Randomisierung bereits eine invasive mechanische Beatmung erhielten, wurden aus dieser Kategorie ausgeschlossen.

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.

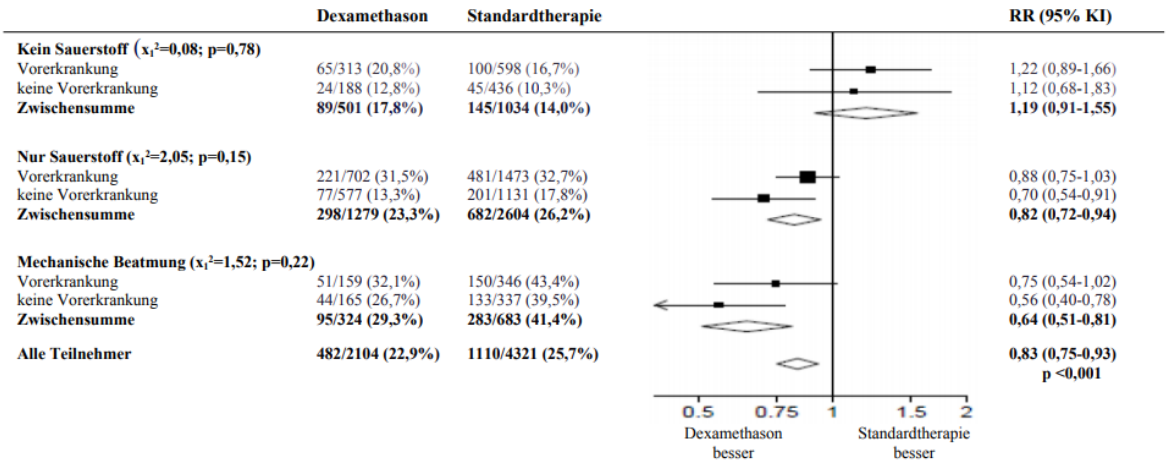
Subgruppenanalysen

Auswirkungen der Zuordnung zur DEXAMETHASON-Gruppe auf die 28−Tage-Mortalität nach Alter und bei Randomisierung erhaltener Atemunterstützung[2]



Auswirkungen der Zuordnung zur DEXAMETHASON-Gruppe auf die 28−Tage-Mortalität nach bei Randomisierung erhaltener Atemunterstützung und Vorgeschichte einer chronischen Erkrankung[2]

[2] (Quelle: 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 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Dexamethason wird nach oraler Applikation gut resorbiert; die maximalen Plasmakonzentrationen werden zwischen 1 und 2 Stunden nach Einnahme erreicht und zeigen große interindividuelle Variationen. Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt 3,6 ± 0,9 h. Dexamethason wird an Plasmaproteine (zu etwa 77 %), vor allem an Albumine, gebunden. Die prozentuale Proteinbindung von Dexamethason, im Gegensatz zu der von Cortisol, bleibt praktisch unverändert bei erhöhten Steroidkonzentrationen. Corticosteroide werden schnell in alle Körpergewebe verteilt. Sie überwinden die Plazentaschranke und können in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen.

Biotransformation

Dexamethason wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, aber auch in der Niere.

Elimination

Die Ausscheidung von Dexamethason und seine Metaboliten erfolgt über den Urin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien an Tieren haben gezeigt, dass Glucocorticoide die Häufigkeit von Gaumenspalten, spontanen Aborten und intrauterinen Wachstumsverzögerungen erhöhen. In einigen Fällen waren diese Abweichungen mit Defekten des zentralen Nervensystems und des Herzens kombiniert. In nicht-menschlichen Primaten wurden kleinere Schädelskelettanomalien beobachtet. Diese Effekte wurden nach der Verwendung von hohen Dexamethason Dosen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dexamethason HCS 4 mg Tabletten

Blisterpackung (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 20, 30, 100, 10 × 1, 20 × 1, 30 × 1, und 100 × 1 Tabletten, in einer Faltschachtel.

Dexamethason HCS 8 mg Tabletten

Blisterpackung (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 30, 10 × 1 und 30 × 1 Tabletten, in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

HCS BV
H. Kennisstraat 53
2650 Edegem
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Dexamethason HCS 4 mg Tabletten Z.Nr.: 138040

Dexamethason HCS 8 mg Tabletten Z.Nr.: 138041

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.11.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.10.2022

10. STAND DER INFORMATION

02/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (https://www.basg.gv.at/) verfügbar.