

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexamethason-hameln 4 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 4,00 mg Dexamethasonphosphat (als Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.)).

2 ml Lösung enthält 8,00 mg Dexamethasonphosphat (als Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.)).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Propylenglycol pro 1 ml – siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.6 und 4.8.

Dieses Arzneimittel enthält 0,42 mg Natrium pro 1 ml – siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare und farblos Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.
pH 7,5 - 8,7

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Systemische Anwendung

Intravenöse oder intramuskuläre Anwendung

Dexamethason-hameln wird bei den folgenden Erkrankungen für die systemische Verabreichung durch intravenöse oder intramuskuläre Injektion empfohlen, wenn eine orale Therapie nicht möglich oder wünschenswert ist:

- *Hirnödem* ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe, Hirnabszess, bakterielle Meningitis
- *Posttraumatischer Schock* und Prophylaxe des akuten Atemnotsyndroms (ARDS)
- *Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19)*
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 benötigen
- *Anaphylaktischer Schock* (nach primärer Epinephrininjektion)
- Schwerer akuter *Asthmaanfall*
- Parenterale Anfangsbehandlung ausgedehnter, akuter *schwerer Hautkrankheiten*, wie z. B. Erythrodermia, Pemphigus vulgaris, akutes Ekzem

- Parenterale Anfangsbehandlung von *Autoimmunerkrankungen*, wie z. B. systemischer Lupus erythematoses (insbesondere viszerale Formen)
- *Aktive rheumatoide Arthritis* mit schwerer progredienter Verlaufsform, z. B. schnell destruierend verlaufende Formen und/oder Formen mit extraartikulären Manifestationen
- Schwere *Infektionskrankheiten mit toxischen Zuständen* (z. B. Tuberkulose, Typhus) nur neben entsprechender anti-infektiver Therapie
- *Palliativtherapie maligner Tumoren*
- Prophylaxe und Therapie von *postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen* im Rahmen antiemetischer Schemata

Subkutane Anwendung

- *Palliativtherapie* maligner Tumoren und Prophylaxe und Behandlung der *chemotherapieinduzierten Nausea und Emesis* (CINE)

In der Palliativversorgung, bei Patienten, die Kortikosteroide zur Behandlung von Symptomen wie Müdigkeit, Anorexie, refraktärer Übelkeit und Erbrechen erhalten, oder zur adjuvanten Schmerztherapie und zur symptomatischen Behandlung von Rückenmarkskompression oder erhöhtem intrakraniellen Druck kann Dexamethason-hameln subkutan (siehe Abschnitt 4.2) als Alternative zur oralen Anwendung verabreicht werden, wenn letztere nicht akzeptabel oder nicht mehr möglich ist.

Lokale Anwendung

- Intraartikuläre Injektionen bei persistierender Entzündung in einem oder mehreren Gelenken nach Allgemeinbehandlung von chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen, aktivierter Arthrose, akuten Formen der Periarthropathia humeroscapularis
- Infiltrationstherapie (strenge Indikationsstellung) bei nicht bakterieller Tendovaginitis und Bursitis, Periarthropathien, Insertionstendopathien

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und dem individuellen Ansprechen des Patienten auf die Therapie. Im Allgemeinen werden relativ hohe Initialdosen angewendet, die bei akuten schweren Verlaufsformen deutlich höher sein müssen als bei chronischen Erkrankungen.

Es gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen.

Systemische Anwendung

Intravenöse oder intramuskuläre Anwendung

Erwachsene

- *Hirnödem*
Initial 8-10 mg (bis zu 80 mg) i.v., anschließend 16-24 mg (bis zu 48 mg)/Tag i. v. verteilt auf 3-4 (6) Einzeldosen über 4-8 Tage. Eine längerfristige, niedrigere Dosis von Dexamethason-hameln kann während der Bestrahlung sowie bei der konservativen Therapie inoperabler Hirntumoren erforderlich sein.
Hirnödem infolge bakterieller Meningitis: 0,15 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden über 4 Tage
- *Posttraumatischer Schock/Prophylaxe des posttraumatischen ARDS*
Initial 40-100 mg, i.v., Wiederholung der Dosis nach 12 Stunden oder 6-stündlich 16-40 mg über 2-3 Tage
- *Zur Behandlung von COVID-19*

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

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.

- *Anaphylaktischer Schock*
40-100 mg i.v. nach primärer intravenöser Epinephrininjektion. Die Injektion kann bei Bedarf wiederholt werden.
- *Schwerer akuter Asthmaanfall*
8-20 mg i.v. so früh wie möglich. Bei Bedarf kann die Injektion in einer Dosierung von 8 mg alle 4 Stunden wiederholt werden. Intravenöses Aminophyllin kann zusätzlich verabreicht werden.
- *Akute Hautkrankheiten*
Tagesdosen von 8-40 mg i.v., in Einzelfällen bis 100 mg gefolgt von einer oralen Behandlung in absteigender Dosierung
- *Aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen wie z. B. systemischer Lupus erythematodes*
Tagesdosen von 6-16 mg.
- *Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform*
Für das Management schnell fortschreitender Formen Tagesdosen von 12-16 mg. Bei extraartikulären Manifestationen wird die Gabe von Tagesdosen von 6-12 mg empfohlen.
- *Schwere Infektionskrankheiten mit toxischen Zuständen (z. B. Tuberkulose, Typhus) nur neben entsprechender anti-infektiver Therapie*
Tagesdosen von 4-20 mg i.v. In Einzelfällen (z. B. Typhus) initial bis zu 200 mg.
- *Palliativtherapie maligner Tumoren*
Initial 8-16 mg/Tag, bei länger dauernder Therapie 4-12 mg/Tag
- *Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata*
10-20 mg i.v. vor Beginn der Chemotherapie, danach erforderlichenfalls 2- bis 3-mal täglich 4-8 mg über 1-3 Tage (mäßig emetogene Chemotherapie) bzw. bis zu 6 Tage (hoch emetogene Chemotherapie).
- *Prophylaxe und Therapie von postoperativem Erbrechen*
Einzeldosis von 8-20 mg i.v. vor Beginn der Operation.

Subkutane Anwendung

- *Palliativtherapie maligner Tumoren, Prophylaxe und Behandlung der chemotherapieinduzierten Nausea und Emesis (CINE)*

In der Palliativversorgung kann Dexamethason-hameln durch Injektion oder kontinuierliche subkutane Infusion (CSCI) verabreicht werden. Die Dosis liegt in der Regel zwischen 4,8 mg und 19,3 mg über 24 Stunden, unter Berücksichtigung lokaler klinischer Richtlinien, und soll je nach Ansprechen titriert werden.

Kinder und Jugendliche

- *Hirnödem infolge bakterieller Meningitis*
Bei Kindern 0,4 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden über 2 Tage, beginnend vor der ersten Antibiotikagabe.
- *Posttraumatischer Schock/Prophylaxe des posttraumatischen ARDS*
Bei Kindern initial 40 mg i.v., Wiederholung der Dosis nach 12 Stunden.

- *Zur Behandlung von COVID-19*
Für pädiatrische Patienten (Jugendliche ab 12 Jahren und älter) 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.
- *Anaphylaktischer Schock*
40 mg i.v. bei Kindern nach primärer Epinephrininjektion; die Dosis kann bei Bedarf wiederholt werden.
- *Schwerer akuter Asthmaanfall*
0,15-0,3 mg/kg Körpergewicht i.v. oder 1,2 mg/kg Körpergewicht i.v. als Bolus, danach 0,3 mg/kg i.v. alle 4-6 Stunden. Intravenöses Aminophyllin kann zusätzlich verabreicht werden.
- *Prophylaxe und Therapie von postoperativem Erbrechen*
0,15-0,5 mg/kg Körpergewicht bei Kindern ab 2 Jahren (maximal 16 mg).

Dexamethason-hameln wird im Allgemeinen nicht zur Anwendung bei Früh- oder Neugeborenen empfohlen (siehe Abschnitte 2. und 4.4).

Dexamethason-hameln enthält Propylenglycol (20 mg pro ml), daher ist es bei Säuglingen und Kindern unter 5 Jahren mit **Vorsicht** anzuwenden, insbesondere wenn hohe Dosen erforderlich sind oder eine längere Behandlung in Betracht gezogen wird (siehe Abschnitte 2. und 4.4).

Lokale Anwendung

Die übliche Dosis für die lokale Infiltrations- und intraartikuläre Therapie empfohlene Anwendung beträgt 4-8 mg. Bei Injektion in kleine Gelenke wird üblicherweise eine niedrigere Dosis von 2 mg benötigt.

Anwendung bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Aufgrund des Propylenglycol-Gehalts des Produktes ist eine medizinische Überwachung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion erforderlich (siehe Abschnitte 2. und 4.4).

Bei Hypothyreose oder bei Leberzirrhose können vergleichsweise niedrige Dosierungen ausreichen bzw. kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Art der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der Indikation.

Dexamethason-hameln muss vor der Anwendung nicht vermischt oder verdünnt werden.

Intravenöse, intramuskuläre, intraartikuläre Injektion oder Infiltration.

Alternativ kann Dexamethason-hameln bei Erwachsenen ohne Verlust der Wirksamkeit zu einer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung, 50 mg/ml (5%) Glucose-Injektionslösung oder Ringerlösung hinzugefügt und mittels intravenöser Infusion wie folgt verabreicht werden:

- kontinuierlich oder intermittierend oder über Tropfschläuche bei Erwachsenen
- über 15-20 Minuten bei Kindern.

In der Palliativversorgung kann Dexamethason-hameln mit einer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt und durch kontinuierliche subkutane Infusion (CSCI) verabreicht werden.

Infusionsmischungen müssen innerhalb von 24 Stunden verabreicht werden und die üblichen aseptischen Techniken für Injektionen sind zu beachten.

Die *intraartikuläre* Injektion hat unter streng aseptischen Bedingungen zu erfolgen. Eine einzige intraartikuläre Injektion reicht in der Regel aus, um die Symptome erfolgreich zu lindern. Wenn eine weitere Injektion als notwendig erachtet wird, soll diese frühestens 3-4 Wochen später verabreicht werden. Die Anzahl der Injektionen pro Gelenk soll auf 3-4 begrenzt werden. Insbesondere ist nach jeder der aufeinanderfolgenden Injektionen eine ärztliche Untersuchung des Gelenks angezeigt.

Die *lokale Infiltration* ist unter streng aseptischen Bedingungen im Bereich der stärksten Schmerzen oder der Sehnenansätze durchzuführen. Es ist darauf zu achten, die Injektion nicht direkt in die Sehne zu verabreichen. Eine Verabreichung in kurzen Abständen ist zu vermeiden. Falls hohe Dosen für eine einzelne Behandlung erforderlich sind, ist die Anwendung von Dexamethason-Arzneimitteln mit höheren Stärken/Volumina in Betracht zu ziehen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei lokaler intraartikulärer Injektion: Infektion innerhalb des Gelenks oder in unmittelbarer Nähe des zu behandelten Gelenks, bakterielle Arthritis, instabile Gelenke, Blutungsstörungen (spontan oder durch Antikoagulanzen), periartikuläre Verkalkung, avaskuläre Knochennekrose, Sehnenruptur, Charcot-Gelenk.
- Bei lokaler Infiltrationstherapie: Infektion am Verabreichungsort, die nicht primär mit einer anti-infektiven Therapie behandelt wird.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei einzelnen Patienten wurden nach Verabreichung von Dexamethason-hameln schwere anaphylaktische Reaktionen mit Kreislaufversagen, Herzstillstand, Herzrhythmusstörungen, Bronchospasmus und/oder Blutdruckabfall oder -anstieg beobachtet.

Aufgrund der Immunsuppression kann die Behandlung mit Dexamethason-hameln zu einem erhöhten Risiko für bakterielle, virale, parasitäre, opportunistische und Pilzinfektionen führen. Die Symptome einer be- oder entstehenden Infektion können maskiert sein und die Diagnose erschweren. Latente Infektionen, wie z. B. Tuberkulose oder Hepatitis B, können reaktiviert werden.

Wenn während der Behandlung mit Dexamethason-hameln ungewöhnliche Stresssituationen oder körperliche Belastungen auftreten (Trauma, chirurgischer Eingriff, Geburt usw.), kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich sein.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen:

Bei den folgenden Erkrankungen und unter den folgenden Umständen sollte eine Therapie mit Dexamethason-hameln nur bei zwingender Indikation und mit zusätzlicher gezielter antiinfektiver Therapie durchgeführt werden:

- Akute Virusinfektionen (Hepatitis B, *Herpes zoster*, *Herpes simplex*, Windpocken, Keratitis herpetica)
- HBsAg-positive chronisch-aktive Hepatitis
- Etwa 8 Wochen vor und bis zu 2 Wochen nach Impfungen mit Lebendimpfstoffen
- Systemische Mykosen
- Parasitosen (z. B. Nematoden)

- Bei Patienten mit Verdacht auf oder mit bestätigter Strongyloidiasis (Zwergfadenwurminfektion) können Glukokortikoide zur Aktivierung und Massenvermehrung der Parasiten führen.
- Poliomyelitis
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- Akute und chronische bakterielle Infektionen
- Bei Tuberkulose in der Anamnese Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz

Bei den folgenden Erkrankungen sollte eine Therapie mit Dexamethason-hameln nur bei zwingender Indikation und mit zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden:

- Gastrointestinalulzera
- Osteoporose
- Schwere Herzinsuffizienz
- Schlecht/unzureichend eingestellte Hypertonie
- Schlecht/unzureichend eingestellter Diabetes mellitus
- Psychiatrische Erkrankungen (auch in der Anamnese), einschließlich Suizidneigung. Eine neurologische oder psychiatrische Überwachung wird empfohlen.
- Eng- und Weitwinkelglaukom. Eine ophthalmologische Überwachung und eine begleitende antiglaukomatöse Therapie werden empfohlen.
- Hornhautulzerationen und Hornhautverletzungen. Eine ophthalmologische Überwachung und eine begleitende Therapie werden empfohlen.

Sehstörungen

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn sich ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellt, 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. Chorioretinopathia centralis serosa (CSS), über die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide berichtet wurde.

Aufgrund des Risikos einer Darmperforation sollte Dexamethason-hameln bei den folgenden Erkrankungen nur bei zwingender Indikation und unter sorgfältiger Überwachung angewendet werden:

- Schwere Colitis ulcerosa mit drohender Perforation, möglicherweise auch ohne peritoneale Reizung
- Divertikulitis
- Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ)

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 sollten Corticosteroide nur nach einer angemessenen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Die Zeichen einer peritonealen Reizung nach gastrointestinaler Perforation können bei Patienten, die hohe Dosen von Glukokortikoiden erhalten, ausbleiben.

Während der Behandlung mit Dexamethason-hameln ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen.

Während der Behandlung mit Dexamethason-hameln ist, insbesondere bei Anwendung hoher Dosen und bei Patienten mit schlecht eingestellter Hypertonie, eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

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

Bei Anwendung hoher Dexamethason-Dosen besteht das Risiko einer Bradykardie.

Darüber hinaus können schwere anaphylaktische Reaktionen auftreten.

Das Risiko von Sehnenbeschwerden, Tendinitis und von Sehnenrupturen ist erhöht, wenn Fluorchinolone und Glukokortikoide zusammen verabreicht werden.

Eine vorbestehende *Myasthenia gravis* kann sich unter der Behandlung mit Dexamethason-hameln verschlechtern.

Impfungen mit Totimpfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Impferfolg bei Anwendung von höheren Kortikoid-Dosen beeinträchtigt sein kann.

Bei Anwendung hoher Kortikoid-Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr zu achten und eine Beschränkung der Natriumaufnahme über die Ernährung kann notwendig sein. Der Serumkaliumspiegel sollte überwacht 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 Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf Nebenwirkungen der systemischen Kortikosteroide überwacht werden.

Das abrupte Absetzen von Dexamethason-hameln nach einer Anwendung von mehr als ca. 10 Tagen kann zu einer Verschlechterung oder zum Wiederauftreten der Grunderkrankung und zum Auftreten einer akuten NNR-Insuffizienz/eines Cortison-Entzugssyndroms führen. Deshalb ist bei einem geplanten Absetzen die Dosis langsam zu reduzieren.

Spezielle Viruserkrankungen (z. B. Windpocken, Masern) können bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, besonders schwer verlaufen. Insbesondere gefährdet sind immunsupprimierte Patienten ohne bisherige definitive Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Patienten während der Behandlung mit Dexamethason-hameln Kontakt zu an Masern oder Windpocken erkrankten Personen haben, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Nach der Marktzulassung wurde bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen nach der Anwendung von Dexamethason allein oder in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Mitteln über das Tumorlyse-Syndrom (TLS) berichtet. Patienten mit einem hohen 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.

Im Falle einer intravenösen Verabreichung sollte die Injektion langsam über 2-3 Minuten verabreicht werden. Nach einer zu schnellen Verabreichung können kurze und im Wesentlichen harmlose unerwünschte Wirkungen in Form von unangenehmem Kribbeln oder Parästhesien auftreten, die bis zu 3 Minuten andauern.

Dexamethason-hameln ist nur für eine kurzzeitige Anwendung vorgesehen. Wenn dieses Arzneimittel über einen längeren Zeitraum verabreicht wird, müssen weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die auch für Arzneimittel, die Glukokortikoide enthalten und zur Langzeitanwendung bestimmt sind, gelten, beachtet/berücksichtigt werden.

Nach lokaler Verabreichung müssen mögliche systemische Nebenwirkungen und Wechselwirkungen berücksichtigt werden.

Die intraartikuläre Gabe von Glukokortikoiden erhöht das Risiko von Gelenkinfektionen. Die längerfristige und wiederholte Anwendung von Glukokortikoiden in gewichtstragenden Gelenken kann zu einer Verschlechterung von verschleißbedingten Läsionen aufgrund einer möglichen Überlastung des Gelenks nach einer Verringerung der Schmerzen oder anderer Symptome führen.

Kinder und Jugendliche

In der Wachstumsphase von Kindern sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Dexamethason-hameln sorgfältig erwogen werden.

Frühgeborene

Verfügbare Daten weisen auf Langzeit-Nebenwirkungen auf die neuronale Entwicklung nach frühzeitiger Behandlung (< 96 Stunden) von Frühgeborenen mit chronischer Lungenerkrankung mit Anfangsdosen von 0,25 mg/kg zweimal täglich hin.

Hypertrophe Kardiomyopathie

Hypertrophe Kardiomyopathie wurde nach systemischer Anwendung von Kortikosteroiden, 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).

Propylenglycol-Gehalt

Aufgrund des Propylenglycol-Gehalts des Arzneimittels (20 mg pro ml) ist Vorsicht geboten, wenn hohe Dosen von Dexamethason-hameln bei Säuglingen und Kindern unter 5 Jahren und/oder über einen längeren Zeitraum angewendet werden (siehe Abschnitt 2 und 4.2). Bei den folgenden pädiatrischen Populationsgruppen ist das Risiko für das Auftreten einer Propylenglycol-Toxizität besonders hoch:

- *Neugeborene < 4 Wochen*

Dexamethason-hameln wird nicht zur Anwendung bei Früh- oder Neugeborenen empfohlen. Nach einer sorgfältigen individuellen Beurteilung kann das Arzneimittel jedoch für ein Neugeborenes in Betracht gezogen werden, wenn nach Meinung des medizinischen Fachpersonals/nach Ermessen des Verschreibenden der Nutzen der Anwendung des Arzneimittels das potenzielle Risiko überwiegt.

Wenn bei Neugeborenen höhere Dosen von Dexamethason-hameln als 0,05 ml/kg/Tag erforderlich sind, darf die entsprechende Dosis von Propylenglycol die Sicherheitsschwelle von **1 mg/kg/Tag** überschreiten. Eine Überschreitung dieser Sicherheitsschwelle bei Neugeborenen kann bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase (wie z. B. Ethanol) zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen, insbesondere wenn gleichzeitig andere Propylenglycol- oder Alkohol-haltige Arzneimittel angewendet werden. Eine engmaschige medizinische Überwachung auf Anzeichen einer Toxizität ist erforderlich.

- *Säuglinge (Kinder im Alter von > 4 Wochen) und Kinder im Alter von < 5 Jahren*

Wenn höhere Dosen von Dexamethason-hameln als 2,5 ml/kg/Tag erforderlich sind, darf die entsprechende Dosis von Propylenglycol die Sicherheitsschwelle von **50 mg/kg/Tag** überschreiten. Die gleichzeitige Anwendung von Propylenglycol in Dosen von ≥ 50 mg/kg/Tag und mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase (wie z. B. Ethanol) kann bei **Säuglingen und Kindern < 5 Jahren** zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen, insbesondere wenn gleichzeitig andere Propylenglycol- oder Alkohol-haltige Arzneimittel angewendet werden. Daher sollte Dexamethason-hameln in dieser Population mit Vorsicht angewendet werden. In der Wachstumsphase von Kindern sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Dexamethason-hameln sorgfältig erwogen werden.

Ältere Patienten

Da ältere Patienten ein erhöhtes Osteoporoserisiko haben, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Dexamethason-hameln sorgfältig abgewogen werden.

Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion:

Aufgrund des Propylenglycol-Gehaltes des Produktes ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Leberversagen eine regelmäßige medizinische Überwachung erforderlich, da über verschiedene auf Propylenglycol zurückzuführende Nebenwirkungen, wie Nierenfunktionsstörungen (akute tubuläre Nekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörungen, berichtet wurde (siehe Abschnitte 2. und 4.2). Die tägliche Exposition gegenüber Propylenglycol dieser Patienten sollte **50 mg/kg** nicht überschreiten, was 2,5 ml/kg/Tag Dexamethason-hameln entspricht.

Doping

Die Anwendung von Dexamethason-hameln kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 1,9 mmol (43 mg) Natrium pro maximaler Einzeldosis des Arzneimittels (350 mg für eine Person mit einem Körpergewicht von 70 kg), entsprechend 2,15 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Gastrointestinalulzera und Blutungen bei der gleichzeitigen Anwendung mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR), Salicylaten und Indometacin.

Die Halbwertszeit von Glukokortikoiden kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Östrogenen (z. B. Ovulationshemmern) erhöht werden, wodurch die Kortikoidwirkung verstärkt werden kann.

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren, wie Phenytoin, Barbiturate, Carbamazepin, Primidon, Rifampicin können die metabolische Clearance von Kortikosteroiden erhöhen, was zu verminderten Blutspiegeln und reduzierter physiologischer Aktivität führt; möglicherweise muss die Dosierung angepasst werden.

CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ketoconazol, Itraconazol und Cobicistat) können die Dexamethason-Clearance verringern, was zu einer verstärkten Wirkung und Nebennierensuppression/Cushing-Syndrom führen kann. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko von systemischen Kortikosteroid-Nebenwirkungen. In diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidwirkungen überwacht werden.

Ephedrin kann den Metabolismus von Glukokortikoiden beschleunigen und dadurch deren Wirksamkeit vermindern

Die gleichzeitige Therapie mit Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE)-Hemmern kann das Risiko von Blutbildveränderungen erhöhen.

Kortikosteroide können über den Effekt des Elektrolyt-Ungleichgewichts (Kaliummangel) eine Toxizität von Digoxin (Herzglykoside) hervorrufen.

Wenn Kortikosteroide gleichzeitig mit kaliumsparenden Diuretika oder Laxantien verabreicht werden, sollten die Patienten engmaschig auf die Entstehung einer Hypokaliämie aufgrund der erhöhten Kaliumausscheidung beobachtet werden.

Die Wirksamkeit von Cumarin-Antikoagulantien kann durch eine gleichzeitige Kortikosteroid-Behandlung verändert werden. Die Prothrombinzeit sollte bei Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide und Cumarin-Antikoagulantien erhalten, häufig kontrolliert werden, um spontane Blutungen zu vermeiden. Eine Dosisanpassung des Antikoagulans kann bei gleichzeitiger Anwendung notwendig sein.

Die gewünschte Wirkung von Hypoglykämika (einschließlich Insulin) wird durch Kortikosteroide antagonisiert.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Glukokortikoiden mit Atropin oder anderen Anticholinergika kann es zu einem Anstieg des intraokulären Drucks kommen.

Eine verlängerte Muskelrelaxation kann auftreten, wenn nicht depolarisierende Muskelrelaxantien gleichzeitig mit Glukokortikoiden angewendet werden.

Kortikosteroide können die Praziquantel-Konzentration im Blut herabsetzen.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Myopathien und Kardiomyopathien bei gleichzeitiger Anwendung von Dexamethason mit Chloroquin, Hydroxychloroquin und Mefloquin.

Nach Verabreichung von Protirelin kann es zu einer Verringerung des Anstiegs des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Immunsuppressiva kommt es zu einer erhöhten Infektanfälligkeit und einer möglichen Verschlechterung oder Manifestation von latenten Infektionen. Darüber hinaus kommt es bei kombinierter Anwendung mit Ciclosporin zu einer Erhöhung des Ciclosporinspiegels im Blut und es besteht ein erhöhtes Risiko für zerebrale Krampfanfälle.

Die gleichzeitige Anwendung mit Fluorchinolonen kann das Risiko von Sehnenbeschwerden erhöhen.

Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dexamethason passiert die Plazenta.

Während der Schwangerschaft, besonders in den ersten 3 Monaten, soll die Anwendung von Dexamethason nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Kortikosteroide sollen nur verschrieben werden, wenn der Nutzen für Mutter und Kind die Risiken überwiegt.

Bei längerer oder wiederholter Anwendung während der Schwangerschaft können Kortikosteroide das Risiko einer intrauterinen Wachstumsretardierung erhöhen.

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

Die Gabe von Kortikoiden kann bei trächtigen Tieren Fehlbildungen bei der fetalen Entwicklung verursachen, einschließlich Gaumenspalte, intrauteriner Wachstumsretardierung und Auswirkungen auf Gehirnwachstum und -entwicklung. Es gibt keinen Hinweis, dass Kortikoide zu einer erhöhten Inzidenz an kongenitalen Fehlbildungen beim Menschen, wie Lippen-/Gaumenspalte, führen (siehe Abschnitt 5.3).

Werden Glukokortikoide am Ende der Schwangerschaft verabreicht, besteht für den Fötus die Gefahr einer Nebennierenrindenatrophie, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

Dexamethason-hameln enthält Propylenglycol. Obwohl es keine Hinweise dafür gibt, dass Propylenglycol bei Tieren oder Menschen eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität verursacht, kann es den Fötus erreichen. Dexamethason-hameln soll während der Schwangerschaft mit Vorsicht angewendet werden. Eine sorgfältige Bewertung des potenziellen Nutzens und der Risiken einer Behandlung mit Steroiden und der gleichzeitigen Anwendung von Propylenglycol soll auf individueller Basis erfolgen.

Stillzeit

Dexamethason geht in die Muttermilch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden.

Dexamethason-hameln soll bei stillenden Frauen mit Vorsicht und nur bei zwingender Indikation angewendet werden. Eine sorgfältige Bewertung des potenziellen Nutzens und der Risiken einer Behandlung soll auf individueller Basis erfolgen.

Sind zur Behandlung einer Erkrankung höhere Dosen erforderlich, wird empfohlen abzustillen.

Dexamethason-hameln enthält Propylenglycol, das auch in der Muttermilch nachgewiesen wurde. Obwohl es keine Hinweise dafür gibt, dass Propylenglycol bei Tieren oder Menschen eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität verursacht, soll Dexamethason-hameln bei stillenden Frauen mit Vorsicht angewendet werden. Eine sorgfältige Bewertung des potenziellen Nutzens und der Risiken einer Behandlung mit Steroiden und der gleichzeitigen Anwendung von Propylenglycol soll auf individueller Basis erfolgen.

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

Dexamethason-hameln hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dasselbe gilt für Arbeiten in einer gefährlichen Umgebung.

4.8 Nebenwirkungen

Das Risiko für Nebenwirkungen ist bei einer Kurzzeittherapie mit Dexamethason gering. Bei einer hochdosierten parenteralen Kurzzeittherapie muss jedoch das Risiko von Elektrolytveränderungen, Ödemen, möglichem Blutdruckanstieg, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder Krampfanfällen in Erwägung gezogen werden, und auch mit den klinischen Manifestationen einer Infektion sollte gerechnet werden. Kliniker sollten besonders aufmerksam auf die Möglichkeit von Gastrointestinalulzera achten, die häufig stressbedingt sind und während einer Kortikosteroidbehandlung relativ asymptomatisch sein können, sowie auf eine Verringerung der Glukosetoleranz.

Das Auftreten vorhersehbarer Nebenwirkungen, einschließlich der Suppression der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse, korreliert mit der relativen Potenz des Arzneimittels, der Dosierung, dem Zeitpunkt der Verabreichung und der Dauer der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Die Angaben zur Häufigkeit der Nebenwirkungen entsprechen der folgenden Konvention:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorgan-Klasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt	Maskierung von Infektionen, Manifestation, Exazerbation oder Reaktivierung von Virusinfektionen, Pilzinfektionen, bakteriellen, parasitären sowie opportunistischen Infektionen, Aktivierung einer Strongyloidiasis (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyzythämie.
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Arzneimittelexanthem); schwere anaphylaktische Reaktionen, wie Arrhythmien, Bronchospasmen, Hypo- oder Hypertonie, Kreislaufkollaps, Herzstillstand; Schwächung der Immunabwehr.
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Cushing-Syndrom (typische Symptome: Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora), adrenale Suppression (siehe Abschnitt 4.4).
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kalium-Ausscheidung (cave: Rhythmusstörungen), Gewichtszunahme, verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, Appetitsteigerung.
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Antriebssteigerung, Psychosen, Manie, Halluzinationen, Affektlabilität, Angstgefühle, Schlafstörungen, Suizidneigung.
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Pseudotumor cerebri, Manifestation einer latenten Epilepsie, Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie.
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Katarakt, insbesondere mit hinterer subcapsulärer Trübung, Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, erhöhtes Risiko für virale, fungale und bakterielle Infektionen des Auges, Verschlechterung bakterieller Entzündungen der Kornea, Ptosis, Mydriasis, Chemosis, iatrogenesklerale Perforation, Chorioretinopathie. In seltenen Fällen reversibler Exophthalmos. Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Hypertrophe Kardiomyopathie bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4).
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hypertonie, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, Vaskulitis (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie), erhöhte Kapillarfragilität.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Gastrointestinalulzera, gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis, Magenbeschwerden.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nicht bekannt	Striae rubrae, Atrophie, Teleangiektasien, Petechien, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, Rosazea-artige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt	Myopathie, Muskelatrophie und -schwäche, Steroidmyopathie, Osteoporose (dosisabhängig, auch bei nur kurzer Anwendung möglich), aseptische Knochennekrosen, Sehnenbeschwerden, Tendinitis, Sehnenruptur, epidurale Lipomatose, Wachstumshemmung bei Kindern.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Störungen der Sexualhormonsekretion (in Folge davon Auftreten von unregelmäßiger Menstruation bis hin zur Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz).
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Verzögerte Wundheilung.

Lokale Anwendung:

Lokale Reizungen und Unverträglichkeiten sind möglich (Hitzegefühl, relativ anhaltende Schmerzen). Die Entwicklung von Hautatrophie und Atrophie des subkutanen Gewebes an der Injektionsstelle kann nicht ausgeschlossen werden, wenn Kortikosteroide nicht sorgfältig in eine 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

AT: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

DE: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,

Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,

D-53175 Bonn,

Deutschland,

Website: www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Symptome:

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

Ein Gegenmittel steht nicht zur Verfügung. Eine Behandlung ist bei Reaktionen aufgrund einer chronischen Vergiftung wahrscheinlich nicht indiziert, es sei denn, der Patient hat eine Erkrankung, die ihn ungewöhnlich anfällig für Nebenwirkungen durch Kortikosteroide macht. In diesem Fall sollte bei Bedarf eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Anaphylaktische und Überempfindlichkeitsreaktionen können mit Epinephrin, künstlicher Überdruckbeatmung und Aminophyllin behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glukokortikoide, ATC-Code: H02AB02

Pharmakodynamische Wirkungen

Dexamethason ist ein monofluoriertes Glukokortikoid mit ausgeprägten antiallergischen, antiinflammatorischen und membranstabilisierenden Eigenschaften sowie Wirkungen auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechsel.

Dexamethason besitzt die Wirkungen und Effekte anderer grundlegender Glukokortikoide und gehört zu den aktivsten Mitgliedern seiner Klasse.

Dexamethason besitzt eine etwa 7,5-mal stärkere glukokortikoide Wirkung als Prednisolon und Prednison; im Vergleich zu Hydrocortison ist es 30-mal stärker wirksam und es besitzt keine mineralokortikoiden Wirkungen.

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

Bei einer notwendigen Kortikoid-Langzeitmedikation muss die mögliche Induktion einer transienten NNR-Insuffizienz berücksichtigt werden. Die Suppressibilität der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse hängt zum Teil auch von individuellen Faktoren ab.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit – COVID-19

Klinische Wirksamkeit

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 die übliche Standardtherapie (4321 Patienten). Bei 89% der Patienten war eine SARS-CoV-2-Infektion im Labor bestätigt worden.

¹www.recoverytrial.net

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 Herz-kreislaufkrankungen 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 Krankenhausentlassung 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) <i>Anzahl/Gesamtzahl der Patienten (%)</i>	Standardtherapie (N=4321)	Raten-/Risiko- Verhältnis (RR) (95% KI)*
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.

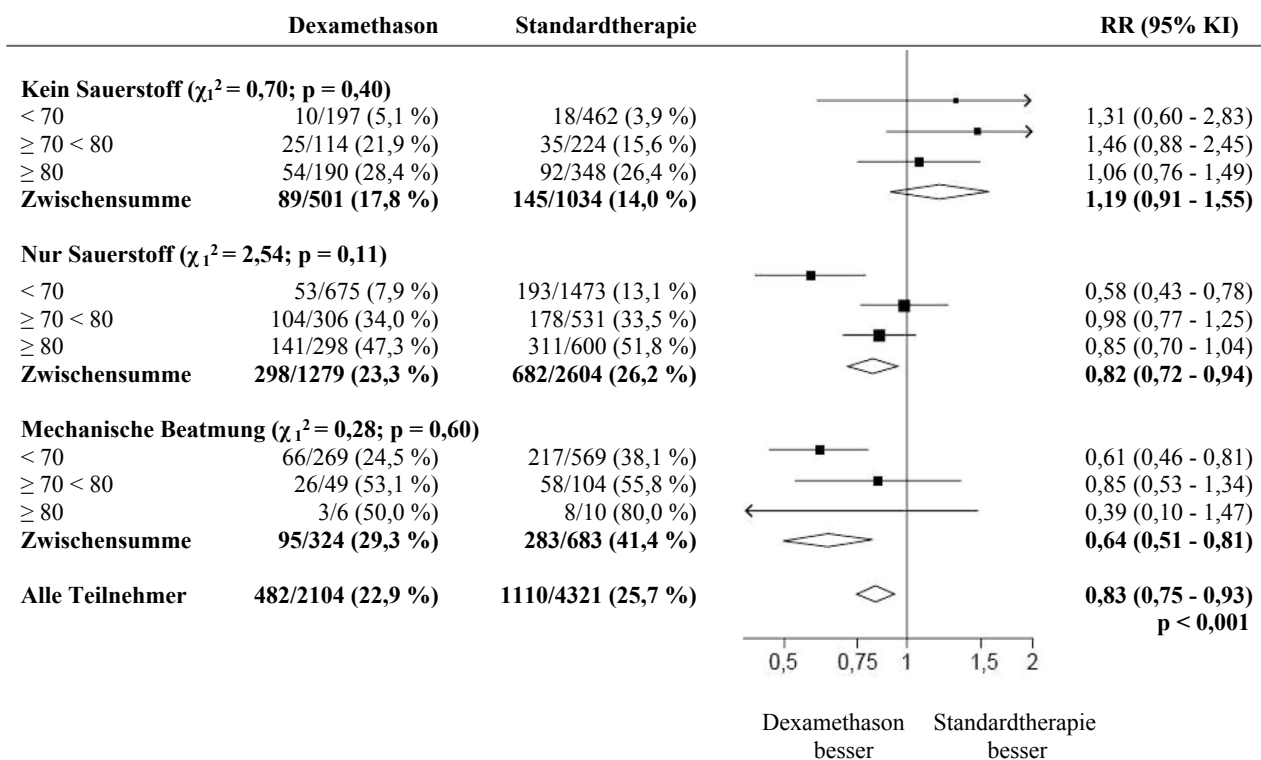
† Patienten, die bei Randomisierung bereits eine invasive mechanische Beatmung erhielten, wurden aus dieser Kategorie ausgeschlossen.

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.

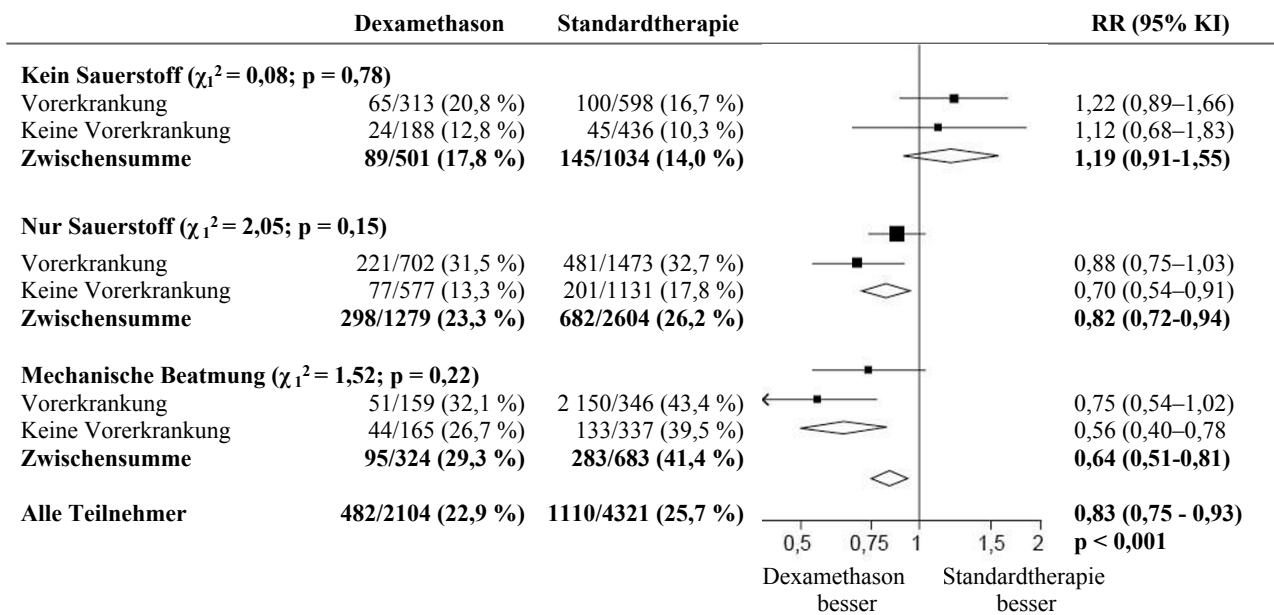
Subgruppenanalysen

Auswirkungen der Zuordnung zur DEXAMETHASON-Gruppe auf die 28-Tage-Mortalität, nach Alter und der randomisiert erhaltenen Atemunterstützung²



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>)

Auswirkungen der Zuordnung zur DEXAMETHASON-Gruppe auf die 28-Tage-Mortalität, nach der randomisiert erhaltenen Atemunterstützung und Vorgeschichte einer chronischen Erkrankung³



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die Bindung von Dexamethason an Plasmaproteine ist geringer als bei den meisten anderen Kortikosteroiden und wird auf etwa 77 % geschätzt. Dexamethason wird dosisabhängig an Plasmaproteine gebunden. Bei sehr hohen Dosen zirkuliert der größte Anteil frei im Blut. Bei Hypoalbuminämien steigt der Anteil des ungebundenen (wirksamen) Kortikoids. Nach intravenöser Anwendung von radioaktiv markiertem Dexamethason beim Menschen wurden maximale Dexamethason-Liquorspiegel gemessen, die etwa 1/6 der gleichzeitigen Plasmakonzentration betragen. Die Plasmahalbwertszeit von Dexamethason beträgt etwa 190 Minuten.

Mit einer biologischen Halbwertszeit von über 36 Stunden gehört Dexamethason zu den sehr lang wirksamen Glukokortikoiden. Aufgrund der langen Wirkungsdauer kann die tägliche kontinuierliche Gabe von Dexamethason zu Kumulation und Überdosierung führen.

Elimination

Die (Serum)-Eliminationshalbwertszeit von Dexamethason beträgt beim Erwachsenen im Mittel ca. 250 min (+ 80 min).

Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil renal in Form des freien Dexamethason-Alkohols. Zum Teil erfolgt auch eine Metabolisierung und die Metaboliten werden als Glukuronate oder Sulfate ebenfalls hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bis zu 65 % einer Dosis werden innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden.

Störungen der Nierenfunktion beeinflussen die Elimination von Dexamethason nicht wesentlich. Dagegen ist die Eliminationshalbwertszeit bei schweren Lebererkrankungen verlängert.

³ (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>)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität:

Die LD₅₀ für Dexamethason beträgt nach einmaliger oraler Applikation innerhalb der ersten 7 Tage bei Mäusen 16 g/kg Körpergewicht und bei Ratten über 3 g/kg Körpergewicht. Nach einmaliger subkutaner Applikation beträgt die LD₅₀ bei Mäusen mehr als 700 mg/kg Körpergewicht und bei Ratten etwa 120 mg/kg Körpergewicht innerhalb der ersten 7 Tage. Über einen Zeitraum von 21 Tagen beobachtet, verschieben sich diese Werte in niedrigere Bereiche, was als Folge schwerer Infektionskrankheiten, verursacht durch die hormonbedingte Immunsuppression, gedeutet wird.

Chronische Toxizität:

Es liegen keine Erkenntnisse über eine chronische Toxizität bei Menschen oder Tieren vor. Kortikoidbedingte Vergiftungserscheinungen sind nicht bekannt. Bei einer längerfristigen Therapie mit Dosen über 1,5 mg/Tag muss mit ausgeprägten Nebenwirkungen gerechnet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial:

Vorliegende Untersuchungsbefunde für Glukokortikoide ergeben keine Hinweise auf klinisch relevante genotoxische Eigenschaften.

Reproduktionstoxizität:

Gaumenspalten wurden in tierexperimentellen Studien bei Ratten, Mäusen, Hamstern, Kaninchen, Hunden und Primaten - nicht bei Pferden und Schafen - beobachtet. In einigen Fällen waren diese Abweichungen mit Defekten des zentralen Nervensystems und des Herzens kombiniert. Bei Primaten wurden nach Exposition Veränderungen im Gehirn festgestellt. Zudem kann das intrauterine Wachstum verzögert sein. Alle diese Effekte wurden bei hohen Dosen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Natriumhydroxid Lösung (4 %) (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dexamethason ist physikalisch inkompatibel mit Daunorubicin, Doxorubicin, Vancomycin, Diphenhydramin (mit Lorazepam und Metoclopramid) und Metaraminolbitartrat und soll nicht mit Lösungen, die diese Arzneimittel enthalten, gemischt werden. Es ist ferner inkompatibel mit Doxapram und Glycopyrrolat in der Spritze und mit Ciprofloxacin, Idarubicin und Midazolam an Y-Injektionsstellen (1:1-Mischung).

Kompatibilitätsdaten von Dexamethason bei kontinuierlicher Gabe über 24 Stunden mittels s.c.-Spritzenpumpe:

- kompatibel mit Metoclopramid und Morphin
- mögliche Inkompatibilität mit Octreotid (Somatostatin-Analagon)
- Ausfällung mit den folgenden Substanzen: Cyclizin, Midazolam, Haloperidol, Levomepromazin

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Ampullen: 2 Jahre

Geöffnete Ampullen: Das Arzneimittel muss unmittelbar nach dem ersten Öffnen angewendet werden.

Verdünnte Lösung:

Bei 25 °C wurde eine chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösungen über einen Zeitraum von 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das verdünnte Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem Öffnen oder der Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose neutrale Glasbrechampulle (OPC) Typ I, mit einem Nennvolumen von 1 ml oder 2 ml.

Eine Packung enthält 5 oder 10 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei Anwendung von Dexamethason-hameln als intravenöse Infusion werden eine 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung, eine 50 mg/ml (5%) Glucose-Injektionslösung oder Ringerlösung als Verdünnungsmittel empfohlen. Die genaue Konzentration von Dexamethason pro Infusionsbehälter sollte durch die gewünschte Dosis, die Flüssigkeitsaufnahme des Patienten und die erforderliche Tropfgeschwindigkeit bestimmt werden.

In der Palliativversorgung kann Dexamethason-hameln mit Natriumchlorid-Lösung verdünnt und mittels kontinuierlicher subkutaner Infusion (CSCI) verabreicht werden.

Die Lösung sollte vor der Anwendung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Es sollten nur klare, praktisch partikelfreie Lösungen verwendet werden.

Nur zur einmaligen Anwendung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

DE: Zul.-Nr.: 2204460.00.00

AT: Z. Nr.: 140891

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.11.2021

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.