

## Dexa-Allvoran 4 mg

<p><b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEI-MITTELS</b> Dexa-Allvoran 4 mg Injektionslösung</p> <p><b>2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG</b> 1 Ampulle enthält 4,37 mg Dexamethason-dihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.) (entsprechend 4 mg Dexamethason-dihydrogenphosphat, entsprechend 3,32 mg Dexamethason).</p> <p>Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p> <p><b>3. DARREICHUNGSFORM</b> Injektionslösung</p> <p><b>4. KLINISCHE ANGABEN</b> <b>4.1 Anwendungsgebiete</b> <b>Neurologie</b> Hirnödem (nur bei computertomographisch nachgewiesener Hirndrucksymptomatik), ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe, Hirnabszess, bakterielle Meningitis.</p> <p><b>Notfallbehandlung</b> Posttraumatischer Schock/Prophylaxe der posttraumatischen Schocklunge.</p> <p>Anaphylaktischer Schock (nach primärer Epinephrin-Injektion).</p> <p><b>Erkrankungen der Lunge und der Atemwege</b> Schwerer akuter Asthmaanfall.</p> <p>Interstitielle Aspirationspneumonie.</p> <p>Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die eine ergänzende Sauerstofftherapie benötigen.</p> <p><b>Dermatologie</b> Parenterale Anfangsbehandlung ausgedehnter akuter schwerer Hautkrankheiten wie Erythrodermie, Pemphigus vulgaris, akute Ekzeme.</p> <p><b>Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie</b> Parenterale Anfangsbehandlung von Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes, insbesondere viszerale Formen.</p> <p>Aktive Phasen von Systemvaskulitiden wie Panarteriitis nodosa (bei gleichzeitig bestehender pos. Hepatitis B Serologie sollte die Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt werden).</p>	<p>Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform z. B. schnell destruierend verlaufende Formen und/oder extraartikulären Manifestationen.</p> <p>Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis.</p> <p>Rheumatisches Fieber mit Karditis.</p> <p><b>Infektiologie</b> Schwere Infektionskrankheiten mit toxischen Zuständen (z. B. Tuberkulose, Typhus; nur neben entsprechender antiinfektiöser Therapie).</p> <p><b>Onkologie</b> Palliativtherapie maligner Tumoren. Prophylaxe und Therapie von postoperativem und/oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata.</p> <p><b>Ophthalmologie</b> Subkonjunktivale Anwendung bei nicht-infektiöser Keratokonjunktivitis, Skleritis (mit Ausnahme der nekrotisierenden Skleritis), Uveitis anterior und intermedia.</p> <p><b>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</b> Dexa-Allvoran steht in Ampullen zu 4 mg zur Verfügung. Bei höheren Dosierungen sollten höher konzentrierte Zubereitungen verwendet werden.</p> <p><b>Dosierung</b> Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom 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.</p> <p>Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:</p> <p><b>Neurologie</b> Bei Hirnödem in Abhängigkeit von Ursache und Schweregrad initial 8-10 mg (bis 80 mg) i.v., anschließend 16-24 mg (bis 48 mg)/Tag verteilt auf 3-4 (6) Einzeldosen i.v. oder oral über 4-8 Tage. Eine längerfristige, niedriger dosierte Gabe von Dexamethason kann während der Bestrahlung sowie bei der konservativen Therapie inoperabler Hirntumoren erforderlich sein. Hirnödem infolge bakterieller Hirnhautentzündung:</p>	<p>0,15 mg/kg alle 6 Stunden über 4 Tage. Kinder: 0,4 mg/kg alle 12 Stunden über 2 Tage.</p> <p><b>Notfallbehandlung</b> Posttraumatischer Schock/Prophylaxe der posttraumatischen Schocklunge: Initial 40-100 mg (Kinder 40 mg) i.v., Wiederholung der Dosis nach 12 Stunden oder 6-stündlich 16-40 mg über 2-3 Tage.</p> <p>Anaphylaktischer Schock: 40-100 mg i.v., bei Bedarf wiederholte Injektion.</p> <p><b>Erkrankungen der Lunge und der Atemwege</b> Schwerer akuter Asthmaanfall, Erwachsene: 8-20 mg i.v. oder oral, weiterhin 8 mg alle 4 Stunden.</p> <p>Kinder: 0,15-0,3 mg/kg i.v. oder oral bzw. 1,2 mg/kg als Bolus, dann 0,3 mg/kg alle 4-6 Stunden.</p> <p>Interstitielle Aspirationspneumonie: Initial 40-100 mg (Kinder 40 mg) i.v., Wiederholung der Dosis nach 12 Stunden oder 6-stündlich 16-40 mg über 2-3 Tage.</p> <p>Zur Behandlung von Covid-19: Erwachsene: 6 mg i.v. oder oral, einmal täglich für bis zu 10 Tage.</p> <p>Pädiatrische Patienten (Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter): 6 mg i.v. oder oral einmal täglich für bis zu 10 Tage.</p> <p>Die Dauer der Behandlung sollte sich nach dem klinischen Ansprechen und den individuellen Bedürfnissen des Patienten richten.</p> <p><b>Dermatologie</b> Akute Hautkrankheiten: je nach Art und Ausmaß der Erkrankung Tagesdosen von 8-40 mg i.v. Anschließend orale Weiterbehandlung in absteigender Dosierung.</p> <p><b>Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie</b> Aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen: Systemischer Lupus erythematodes 6-15 mg/Tag. Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform z. B. schnell destruierend verlaufende Formen 12-15 mg und/oder extraartikulären Manifestationen 6-12 mg.</p> <p>Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still Syndrom) oder mit lokal nicht</p>
--	---	--

## Dexa-Allvoran 4 mg

<p>beeinflussbarer Iridozyklitis 12-15 mg.</p> <p>Rheumatisches Fieber mit Karditis 12-15 mg.</p> <p><b>Infektiologie</b> Schwere Infektionskrankheiten, toxische Zustände (z. B. Tuberkulose, Typhus; nur neben entsprechender antiinfektiöser Therapie) 4-20 mg/Tag i.v. oder oral.</p> <p><b>Onkologie</b> Palliativtherapie maligner Tumoren: Initial 8-16 mg/Tag, bei länger dauernder Therapie 4-12 mg/Tag.</p> <p>Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata.</p> <p><b>Ophthalmologie</b> Die Dosierung ist individuell festzulegen, sie richtet sich nach der Schwere der Symptomatik. Bei der subkonjunktivalen Anwendung genügen 2 mg Dexamethasondihydrogenphosphat.</p> <p><b>Art der Anwendung</b> Die Tagesdosis sollte möglichst als Einzeldosis morgens (zwischen 6.00 und 8.00 Uhr) verabreicht werden (zirkadiane Therapie). Bei Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung eine Hochdosistherapie benötigen, ist jedoch häufig eine mehrmalige tägliche Gabe erforderlich um einen maximalen Effekt zu erzielen. Die Möglichkeit zur alternierenden Behandlung in Abhängigkeit vom Krankheitsbild und Ansprechen auf die Therapie ist zu prüfen.</p> <p>Je nach Grunderkrankung, klinischer Symptomatik und Ansprechen auf die Therapie kann die Dosis unterschiedlich schnell reduziert und beendet oder auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis eingestellt werden, ggf. unter Kontrolle des adrenalen Regelkreises. Grundsätzlich sollten Dosis und Behandlungsdauer so hoch und lang wie nötig aber so gering und kurz wie möglich gehalten werden. Der Dosisabbau sollte grundsätzlich stufenweise erfolgen.</p> <p>Bei einer im Anschluss an die Initialtherapie für erforderlich gehaltene Langzeittherapie sollte auf Prednison/Prednisolon umgestellt werden, da es hierbei zu einer geringeren Nebennierenrindensuppression kommt.</p> <p>Bei Hypothyreose oder bei Leberzirrhose können vergleichsweise niedrige Dosierungen ausreichen bzw. kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.</p>	<p>Zur Behandlung von Covid-19: Bei älteren Patienten, Nierenfunktionsstörungen und Leberfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.</p> <p>Hinweise zur Verwendbarkeit der Lösung Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden. Der Inhalt der Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt. Reste der Injektionslösung sind zu vernichten.</p> <p><b>4.3 Gegenanzeigen</b> - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p> <p>- Die subkonjunktivale Anwendung von Dexa-Allvoran 4 mg ist kontraindiziert bei virus-, bakterien- und mykosebedingten Augenerkrankungen sowie Verletzungen und ulzerösen Prozessen der Hornhaut.</p> <p><b>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</b> Eine Nebennierenrinden(NNR)-Insuffizienz, die durch eine Glucocorticoidtherapie bedingt ist, kann abhängig von der Dosis und Therapiedauer, noch mehrere Monate und in Einzelfällen länger als ein Jahr nach Absetzen der Therapie anhalten. Kommt es während der Behandlung mit Dexa-Allvoran 4 mg zu besonderen körperlichen Stresssituationen (Unfall, Operation, Geburt u.a.), kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden. Wegen der möglichen Gefährdung in Stresssituationen sollte daher für den Patienten bei länger dauernder Therapie ein Corticoid-Ausweis ausgestellt werden. Auch bei anhaltender NNR-Insuffizienz nach Therapieende kann die Gabe von Glucocorticoiden in körperlichen Stresssituationen erforderlich sein. Eine Therapie induzierte akute NNR-Insuffizienz kann durch langsame Dosisreduktion bei vorgesehenem Absetzen minimiert werden.</p> <p>Nach der Marktzulassung wurde bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen nach der Anwendung von Dexamethason allein oder in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Mitteln das Tumorlyse-Syndrom (TLS) beobachtet. Patienten mit hohem TLS-Risiko, wie etwa Patienten mit einer hohen</p>	<p>Proliferationsrate, hoher Tumorlast und hoher Empfindlichkeit gegenüber Zytostatika, sollten engmaschig überwacht und mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen behandelt werden.</p> <p>Eine Therapie mit Dexa-Allvoran 4 mg sollte nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektiöser Therapie durchgeführt werden bei folgenden Erkrankungen: - 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 - systemische Mykosen und Parasitosen (z. B. Nematoden) - Poliomyelitis - Lymphadenitis nach BCG-Impfung - akute und chronische bakterielle Infektionen - bei Tuberkulose in der Anamnese (cave Reaktivierung!) Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz</p> <p>Zusätzlich sollte eine Therapie mit Dexa-Allvoran 4 mg nur unter strenger Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei: - Magen-Darm-Ulzera - schwerer Osteoporose - schwer einstellbarer Hypertonie - schwer einstellbarem Diabetes mellitus - psychiatrischen Erkrankungen (auch anamnestisch) - Eng- und Weitwinkelglaukom - Hornhautulcerationen und Hornhautverletzungen</p> <p>Wegen der Gefahr einer Darmperforation darf Dexa-Allvoran 4 mg nur bei zwingender Indikation und unter entsprechender Überwachung angewendet werden bei: - schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation - Divertikulitis - Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ)</p> <p>Die Zeichen einer peritonealen Reizung nach gastrointestinalen Perforation können bei Patienten, die hohe Dosen von Glucocorticoiden erhalten, fehlen.</p> <p>Während der Anwendung von Dexa-Allvoran 4 mg ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen.</p>
--	---	---

## Dexa-Allvoran 4 mg

<p>Während der Behandlung mit Dexa-Allvoran 4 mg ist, insbesondere bei Anwendung hoher Dosen und bei Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.</p> <p>Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sind sorgfältig zu überwachen, da die Gefahr einer Verschlechterung besteht.</p> <p>Frühgeborene: Verfügbare Daten nach einer frühen Behandlung (&lt;96 Stunden) von Frühgeborenen mit bronchopulmonärer Dysplasie mit Initialdosen von zweimal täglich 0,25 mg/kg deuten auf unerwünschte Langzeitfolgen bei der neurologischen Entwicklung hin.</p> <p>Bei Kindern sollte die Indikation aufgrund der wachstumshemmenden Wirkung von Glucocorticoiden streng gestellt und das Längenwachstum bei Glucocorticoid Langzeittherapie regelmäßig kontrolliert werden.</p> <p>Die Behandlung mit Dexa-Allvoran 4 mg kann die Symptomatik einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion verschleiern und somit die Diagnostik erschweren.</p> <p>Eine langdauernde Anwendung auch geringer Mengen von Dexamethason führt zu einem erhöhten Infektionsrisiko auch durch solche Mikroorganismen, die ansonsten selten Infektionen verursachen (sog. opportunistische Infektionen).</p> <p>Impfungen mit Totimpfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Impferfolg bei höheren Dosierungen der Corticoide beeinträchtigt werden kann.</p> <p>Bei einer langdauernden Therapie mit Glucocorticoiden sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt.</p> <p>Bei hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natrium-Restriktion zu achten und der Serum-Kalium-Spiegel zu überwachen.</p> <p>Abhängig von Dauer und Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Calciumstoffwechsel gerechnet werden, so dass eine Osteoporose-Prophylaxe zu empfehlen ist. Dies gilt vor allem bei gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren wie familiärer Veranlagung, höherem Lebensalter, nach</p>	<p>der Menopause, ungenügender Eiweiß- und Calciumzufuhr, starkem Rauchen, übermäßigem Alkoholgenuss, sowie Mangel an körperlicher Aktivität. Die Vorbeugung besteht in ausreichender Calcium- und Vitamin D Zufuhr und körperlicher Aktivität. Bei bereits bestehender Osteoporose sollte zusätzlich eine medikamentöse Therapie erwogen werden.</p> <p>Bei Beendigung oder gegebenenfalls Abbruch der Langzeitgabe von Glucocorticoiden ist an folgende Risiken zu denken: Exacerbation bzw. Rezidiv der Grundkrankheit, akute NNR-Insuffizienz, Cortison-Entzugssyndrom.</p> <p>Spezielle Viruserkrankungen (Windpocken, Masern) können bei Patienten, die mit Glucocorticoiden behandelt werden, besonders schwer verlaufen.</p> <p>Insbesondere gefährdet sind immunsupprimierte Kinder und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit Dexa-Allvoran 4 mg Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.</p> <p><i>Sehstörung</i> Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.</p> <p>Cushing-Syndrom und/oder eine Nebennierensuppression können in Verbindung mit der systemischen Absorption von opthalmischem Dexamethason nach einer intensiven oder langfristigen Behandlung von prädisponierten Patienten, einschließlich Kindern und Patienten, die mit CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ritonavir und Cobicistat) behandelt wurden, auftreten. In diesen Fällen sollte die Behandlung schrittweise beendet werden.</p> <p>Die Anwendung von Dexa-Allvoran 4 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.</p>	<p>Die Anwendung von Dexa-Allvoran 4 mg als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.</p> <p>Dexa-Allvoran 4 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.</p> <p><u>Für die Behandlung von Covid-19:</u> Systemische Kortikosteroide sollten bei Patienten nicht abgesetzt werden, die bereits aus anderen Gründen mit systemischen (oralen) Kortikosteroiden behandelt werden (z.B. Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung), aber keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen.</p> <p><b>4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</b> Östrogene (z. B. Ovulationshemmer): Die Corticoidwirkung kann verstärkt werden.</p> <p>Antacida: Bei gleichzeitiger Gabe von Aluminium- oder Magnesiumhydroxid kann es bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu einer Reduktion der Bioverfügbarkeit von Dexamethason kommen.</p> <p>Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate und Primidon: Die Corticoidwirkung kann vermindert werden.</p> <p>Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren wie Ketoconazol und Itraconazol: Die Corticoidwirkung kann verstärkt werden.</p> <p>CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ritonavir und Cobicistat) können die Dexamethason-Clearance verringern, was zu verstärkter Wirkung und Nebennierensuppression/Cushing-Syndrom führen kann. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden.</p> <p>Ephedrin: der Metabolismus von Glucocorticoiden kann beschleunigt und hierdurch deren Wirksamkeit vermindert werden.</p> <p>ACE-Hemmstoffe: Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.</p> <p>Herzglykoside: Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.</p>
---	--	---

## Dexa-Allvoran 4 mg

<p>Saluretika/Laxantien: Die Kaliumausscheidung kann verstärkt werden.</p> <p>Antidiabetika: Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.</p> <p>Cumarin-Derivate: Die Antikoagulanzenwirkung kann abgeschwächt werden.</p> <p>Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika, Salicylate und Indometacin: Die Gefahr von Magen-Darm-Blutungen wird erhöht.</p> <p>Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien: Die Muskelrelaxation kann länger anhalten (s.a. Abschnitt 4.8)</p> <p>Atropin, andere Anticholinergika: Zusätzliche Augen-Innendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Dexa-Allvoran 4 mg sind möglich.</p> <p>Praziquantel: Durch Corticosteroide ist ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut möglich.</p> <p>Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin: Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien.</p> <p>Somatropin: Die Wirkung von Somatropin kann vermindert werden.</p> <p>Protirelin: Der TSH-Anstieg bei Gabe von Protirelin kann reduziert sein.</p> <p>Ciclosporin: Die Blutspiegel von Ciclosporin werden erhöht: Es besteht eine erhöhte Gefahr zerebraler Krampfanfälle. Einfluss auf Untersuchungsmethoden: Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.</p> <p><b>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</b> Während der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten, soll die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen. Bei einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Feten nicht auszuschließen. Die Gabe von Glucocorticoiden kann bei schwangeren Tieren Fehlbildungen bei der fetalen Entwicklung verursachen, einschließlich Gaumenspalte, intrauteriner Wachstumsretardierung und Auswirkungen auf Hirnwachstum und -entwicklung. Es gibt keinen Hinweis, dass Glucocorticoide zu einer erhöhten Inzidenz an congenitalen Fehlbildungen beim Menschen, wie</p>	<p>Lippen-/Gaumenspalte, führen. (Siehe Abschnitt 5.3)</p> <p>Werden Glucocorticoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.</p> <p>Glucocorticoide gehen in die Muttermilch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden. Trotzdem sollte die Indikation in der Stillzeit streng gestellt werden. Sind aus Krankheitsgründen höhere Dosen erforderlich, sollte abgestellt werden.</p> <p><b>4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen</b> Bisher liegen keine Hinweise vor, dass Dexa-Allvoran 4 mg die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt, gleiches gilt auch für Arbeiten ohne sicheren Halt.</p> <p><b>4.8 Nebenwirkungen</b> In Abhängigkeit von Therapiedauer und Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten: Endokrine Störungen: Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression (siehe Abschnitt 4.4), verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, Wachstumshemmung bei Kindern, Störungen der Sexualhormonsekretion (unregelmäßige Menstruation, Impotenz).</p> <p>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: Rhythmusstörungen).</p> <p>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Striae rubrae, Atrophie, Teleangiectasien, erhöhte Kapillarfragilität, Petechien, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, rosazea-artige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung, Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Arzneimittelalexanthem.</p> <p>Skelettmuskulatur und Bindegeweserkrankungen: Muskelatrophie und -schwäche, Osteoporose (dosisabhängig, auch bei nur kurzer Anwendung möglich) aseptische Knochennekrosen (Kopf des Oberarm- und Oberschenkelknochens), Sehnenruptur.</p>	<p>Psychiatrische Erkrankungen: Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Antriebs- und Appetitsteigerung, Psychosen, Schlafstörungen.</p> <p>Erkrankungen des Nervensystems: Pseudotumor cerebri (insb. bei Kindern), Manifestation einer latenten Epilepsie, Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie.</p> <p>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes: Magen-Darm-Ulcera, gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis, Schluckauf.</p> <p>Gefäßerkrankungen: Blutdruckerhöhung, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, Vaskulitis (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie).</p> <p>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems: Mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie.</p> <p>Erkrankungen des Immunsystems: Schwächung der Immunabwehr, Maskierung von Infektionen, Exazerbation latenter Infektionen, allergische Reaktionen.</p> <p>Augenerkrankungen: Katarakt, insbesondere mit hinterer subcapsulärer Trübung, Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, Chorioretinopathie. Nicht bekannt: Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).</p> <p>Hinweis: Bei zu rascher Dosisreduktion nach langdauernder Behandlung kann es zu Beschwerden wie Muskel- und Gelenkschmerzen kommen.</p> <p><u>Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen</u> 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <a href="http://www.bfarm.de">www.bfarm.de</a> anzuzeigen.</p>
--	---	--

## Dexa-Allvoran 4 mg

<p><b>4.9 Überdosierung</b> Akute Intoxikationen mit Dexamethason sind nicht bekannt. Bei chronischer Überdosierung ist mit verstärkten Nebenwirkungen (s. Abschnitt 4.8) insbesondere auf Endokrinium, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt zu rechnen.</p>	<p>einer transienten NNR-Insuffizienz berücksichtigt werden. Die Suppressierbarkeit der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse hängt u.a. auch von individuellen Faktoren ab.  Die Cushing-Schwellendosis wird mit 1,5 mg/Tag angegeben.</p>	<p>Patienten (25,7%) (Ratenverhältnis, 0,83; 95% Konfidenzintervall [CI], 0,75 bis 0,93; P&lt;0,001). In der Dexamethason-Gruppe war die Inzidenz der Todesfälle niedriger als in der Gruppe mit der Standardtherapie bei Patienten, die invasive mechanische Beatmung erhalten (29,3% vs. 41,4%; Ratenverhältnis 0,64; 95% CI, 0,51 bis 0,81) sowie bei Personen, die zusätzlichen Sauerstoff ohne invasive mechanische Beatmung erhielten (23,3% vs. 26,2%; Ratenverhältnis 0,82; 95% CI 0,72 bis 0,94). Es gab keinen eindeutigen Effekt von Dexamethason bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung keine Atmungsunterstützung erhielten (17,8% vs. 14,0%; Ratenverhältnis 1,19; 95% CI 0,91 bis 1,55).</p>
<p><b>5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN</b></p>		
<p><b>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</b> Glucocorticoid, ATC-Code: H02AB02</p>		
<p>Dexamethason ist ein monofluoriertes Glucocorticoid mit ausgeprägten antiallergischen, antiphlogistischen und membranstabilisierenden Eigenschaften sowie Wirkungen auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechsel.</p>	<p>Die RECOVERY-Studie (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY,<sup>1</sup>) ist eine Prüfer-initiierte, individuell randomisierte, kontrollierte, offene, adaptive Plattformstudie zur Bewertung der Auswirkungen potentieller Behandlungen bei Patienten, die mit COVID-19 hospitalisiert wurden. Die Studie wurde an 176 Krankenhausorganisationen im Vereinigten Königreich durchgeführt. 6425 Patienten erhielten nach dem Zufallsprinzip entweder Dexamethason (2104 Patienten) oder eine Standardtherapie (4321 Patienten). 89% der Patienten hatten eine laborbestätigte SARS-CoV-2-Infektion. Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten 16% der Patienten eine invasive mechanische Beatmung oder extrakorporale Membranoxygenierung, 60% erhielten nur Sauerstoff (mit oder ohne nicht-invasive Beatmung) und 24% erhielten weder das eine noch das andere.</p>	<p><b>Sekundäre Endpunkte</b> Die Patienten in der Dexamethason-Gruppe hatten eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer als die in der Gruppe mit der Standardtherapie (Median, 12 Tage vs. 13 Tage) und eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Lebendentlassung innerhalb von 28 Tagen (Ratenverhältnis, 1,10; 95% CI, 1,03 bis 1,17). In Übereinstimmung mit dem primären Endpunkt zeigte sich der größte Effekt hinsichtlich der Entlassung innerhalb von 28 Tagen bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung invasive mechanische Beatmung erhielten (Ratenverhältnis 1,48; 95% CI 1,16, 1,90), gefolgt von Patienten, die nur Sauerstoff erhielten (Ratenverhältnis, 1,15 ;95% CI 1,06-1,24) und keiner positiven Wirkung bei Patienten, die keinen Sauerstoff erhielten (Ratenverhältnis, 0,96 ; 95% CI 0,85-1,08).</p>
<p>Dexamethason besitzt eine etwa 7,5mal stärkere glucocorticoid Wirkung als Prednisolon und Prednison, im Vergleich zu Hydrocortison ist es 30mal stärker wirksam, mineralcorticoid Wirkungen fehlen.</p>	<p>Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 66,1 +/-15,7 Jahre. 36% der Patienten waren weiblich. 24% der Patienten hatten eine Vorgeschichte mit Diabetes, 27% mit Herzkrankheiten und 21% mit chronischen Lungenkrankheiten.</p>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Die Mortalität nach 28 Tagen war mit 482 Todesfällen bei 2104 Patienten (22,9%) in der Dexamethason-Gruppe signifikant niedriger als in der Gruppe mit der Standardtherapie (1110 Todesfälle bei 4321</p>
<p>Glucocorticoide wie Dexamethason entfalten ihre biologische Wirkung durch Aktivierung der Transkription von Corticoid sensitiven Genen. Die entzündungshemmenden, immunsuppressiven und antiproliferativen Effekte werden u.a. durch verringerte Bildung, Freisetzung und Aktivität von Entzündungsmediatoren und durch Inhibierung der spezifischen Funktionen und der Migration von Entzündungszellen hervorgerufen. Zusätzlich wird die Wirkung sensibilisierter T-Lymphozyten und Makrophagen auf Targetzellen durch Corticosteroide möglicherweise verhindert.</p>	<p>Bei einer notwendigen Corticoid-Langzeitmedikation muss die mögliche Induktion</p>	<p><sup>1</sup> www.recoverytrial.net</p>

Ergebnis	Dexamethason (N = 2104)	Standardtherapie (N = 4321)	Raten-/Risiko-Verhältnis (RR) (95% KI)*
<i>Anzahl/Gesamtanzahl der Patienten (%)</i>			
<b>Primärergebnis</b>			
28-Tages-Mortalität	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
<b>Sekundäregebnisse</b>			
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)

## Dexa-Allvoran 4 mg

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

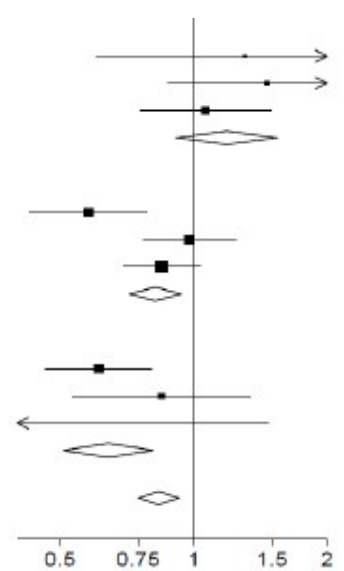
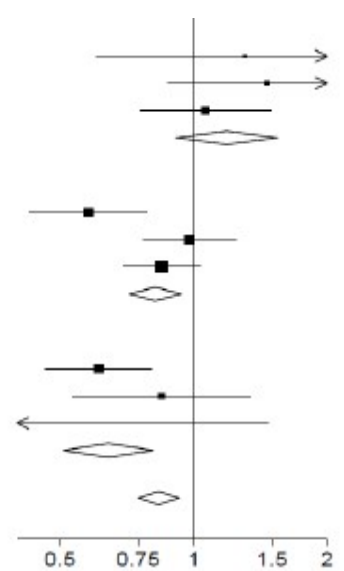
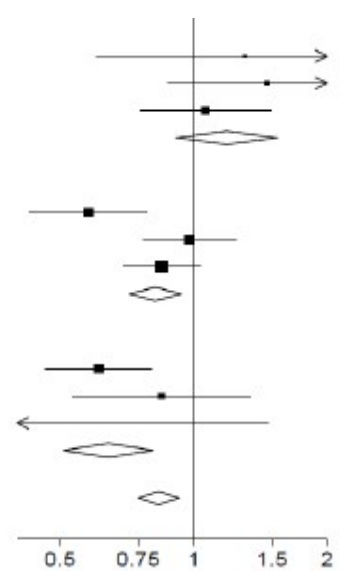
† Patienten, die bei Randomisierung bereits eine invasive mechanische Beatmung erhielten, wurden aus dieser Kategorie ausgeschlossen.

### Sicherheit

Es traten vier schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) im Zusammenhang mit der Studienbehandlung auf: zwei SAEs von Hyperglykämie, ein SAE einer steroidinduzierten Psychose und ein SAE einer Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt. Alle Ereignisse wurden aufgeklärt.

### Untergruppen-Analysen

**Auswirkungen der Gabe von DEXAMETHASON auf die 28-Tage-Mortalität, nach Alter und respiratorischer Unterstützung bei Randomisierung<sup>2</sup>**

	Dexamethason	Standardtherapie		RR (95% KI)
<b>Kein Sauerstoff (<math>\chi^2=0,70</math>; <math>p=0,40</math>)</b>				
<70	10/197 (5,1%)	18/462 (3,9%)		1,31 (0,60-2,83)
≥70 <80	25/114 (21,9%)	35/224 (15,6%)		1,46 (0,88-2,45)
≥80	54/190 (28,4%)	92/348 (26,4%)		1,06 (0,76-1,49)
<b>Zwischensumme</b>	<b>89/501 (17,8%)</b>	<b>145/1034 (14,0%)</b>		<b>1,19 (0,91-1,55)</b>
<b>Nur Sauerstoff (<math>\chi^2=2,54</math>; <math>p=0,11</math>)</b>				
<70	53/675 (7,9%)	193/1473 (13,1%)		0,58 (0,43-0,78)
≥70 <80	104/306 (34,0%)	178/531 (33,5%)		0,98 (0,77-1,25)
≥80	141/298 (47,3%)	311/600 (51,8%)		0,85 (0,70-1,04)
<b>Zwischensumme</b>	<b>298/1279 (23,3%)</b>	<b>682/2604 (26,2%)</b>		<b>0,82 (0,72-0,94)</b>
<b>Mechanische Beatmung (<math>\chi^2=0,28</math>; <math>p=0,60</math>)</b>				
<70	66/269 (24,5%)	217/569 (38,1%)		0,61 (0,46-0,81)
≥70 <80	26/49 (53,1%)	58/104 (55,8%)		0,85 (0,53-1,34)
≥80	3/6 (50,0%)	8/10 (80,0%)		0,39 (0,10-1,47)
<b>Zwischensumme</b>	<b>95/324 (29,3%)</b>	<b>283/683 (41,4%)</b>		<b>0,64 (0,51-0,81)</b>
<b>Alle Teilnehmer</b>	<b>482/2104 (22,9%)</b>	<b>1110/4321 (25,7%)</b>		<b>0,83 (0,75-0,93)</b> <b>p &lt;0,001</b>
			<b>Dexamethason besser</b>	<b>Standardtherapie besser</b>

Dexa-Allvoran 4 mg

Auswirkungen der Gabe von DEXAMETHASON auf die 28-Tage-Mortalität, durch Atemunterstützung erhalten bei Randomisierung und Anamnese chronische Krankheiten<sup>2</sup>

	Dexamethason	Standardtherapie		RR (95% KI)
<b>Kein Sauerstoff (<math>\chi^2= 0,08</math>; <math>p=0,78</math>)</b>				
Vorerkrankung	65/313 (20,8%)	100/598 (16,7%)		1,22 (0,89–1,66)
Keine Vorerkrankung	24/188 (12,8%)	45/436 (10,3%)		1,12 (0,68–1,83)
<b>Zwischensumme</b>	<b>89/501 (17,8%)</b>	<b>145/1034 (14,0%)</b>		<b>1,19 (0,91-1,55)</b>
<b>Nur Sauerstoff (<math>\chi^2= 2,05</math>; <math>p=0,15</math>)</b>				
Vorerkrankung	221/702 (31,5%)	481/1473 (32,7%)		0,88 (0,75–1,03)
Keine Vorerkrankung	77/577 (13,3%)	201/1131 (17,8%)		0,70 (0,54–0,91)
<b>Zwischensumme</b>	<b>298/1279 (23,3%)</b>	<b>682/2604 (26,2%)</b>		<b>0,82 (0,72-0,94)</b>
<b>Mechanical ventilation (<math>\chi^2= 1,52</math>; <math>p=0,22</math>)</b>				
Vorerkrankung	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4%)		0,75 (0,54–1,02)
Keine Vorerkrankung	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5%)		0,56 (0,40–0,78)
<b>Zwischensumme</b>	<b>95/324 (29,3 %)</b>	<b>283/683 (41,4%)</b>		<b>0,64 (0,51-0,81)</b>
<b>Alle Teilnehmer</b>	<b>482/2104 (22,9%)</b>	<b>1110/4321 (25,7%)</b>		<b>0,83 (0,75-0,93)</b> <b>p &lt;0,001</b>
			<b>Dexamethason besser</b>	<b>Standardtherapie besser</b>

<sup>2</sup> (source: 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**

Dexamethason wird dosisabhängig an Plasma-Albumine gebunden. Bei sehr hohen Dosen zirkuliert der größte Anteil frei im Blut. Bei Hypoalbuminämien steigt der Anteil des ungebundenen (wirksamen)

Corticoids. Nach intravenöser Applikation von radioaktiv markiertem Dexamethason wurden beim Menschen nach vier Stunden maximale Dexamethason-Liquorspiegel gemessen, die etwa 1/6 der gleichzeitigen Plasmakonzentration betragen.

Mit der biologischen Halbwertszeit von über 36 Stunden gehört Dexamethason zu den sehr lang wirksamen Glucocorticoiden. Aufgrund der langen Wirkungsdauer kann Dexamethason damit bei einer täglichen kontinuierlichen Gabe zu Kumulation und Überdosierung führen.

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 Metabolisierung, die Metaboliten werden als Glukuronate bzw. Sulfate ebenfalls hauptsächlich durch die Nieren ausgeschieden. Störungen der Nierenfunk-

tion beeinflussen die Elimination von Dexamethason nicht wesentlich. Dagegen ist die Eliminationshalbwertszeit bei schweren Lebererkrankungen verlängert.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

**Akute Toxizität**

Die LD<sub>50</sub> für Dexamethason beträgt nach einmaliger oraler Applikation innerhalb der ersten 7 Tage bei der Maus 16 g/kg Körpergewicht und bei der Ratte über 3 g/kg Körpergewicht. Nach einmaliger subkutaner Applikation beträgt die LD<sub>50</sub> bei der Maus mehr als 700 mg/kg Körpergewicht und bei der Ratte 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**

Zur chronischen Toxizität bei Mensch und Tier liegen keine Erkenntnisse vor. Corticoid bedingte Vergiftungserscheinungen sind nicht bekannt. Bei einer längerfristigen Therapie mit Dosen im Bereich bzw. oberhalb der Cushing-Schwelle (1,5 mg/Tag) muss mit ausgeprägten Nebenwirkungen gerechnet

werden (s. Abschnitt 4.8).

**Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial**

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

**Reproduktionstoxizität**

Gaumenspalten wurden in Tierstudien 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 oder des Herzens kombiniert. Bei Primaten wurden nach Gabe Effekte 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**

Glycerol, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Bisher sind keine bekannt.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Nach Anbruch sofort verwenden

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.  
Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des  
Verfallsdatums nicht mehr angewendet  
werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für  
die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braunglasampullen mit 1, 3, 5 und 10  
Ampullen.

AP mit 25, 30 und 150 Ampullen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Tel.: (04721) 606-0  
Fax: (04721) 606-333  
E-Mail: info@tad.de

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

49346.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER  
ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.  
April 2001

Datum der letzten Verlängerung der  
Zulassung: 04. August 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

10.2020

**11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT /  
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig