

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexamethason acis 4 mg Injektionslösung
Dexamethason acis 8 mg Injektionslösung
Dexamethason acis 40 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dexamethason acis 4 mg Injektionslösung:
1 Ampulle (1 ml) enthält 4,37 mg Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (entsprechend 4 mg Dexamethasondihydrogenphosphat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Propylen-glycol pro Ampulle entsprechend 20 mg/ml.

Dexamethason acis 8 mg Injektionslösung:
1 Ampulle (2 ml) enthält 8,74 mg Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (entsprechend 8 mg Dexamethasondihydrogenphosphat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 40 mg Propylen-glycol pro Ampulle entsprechend 20 mg/ml.

Dexamethason acis 40 mg Injektionslösung:
1 Ampulle (5 ml) enthält 43,72 mg Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (entsprechend 40 mg Dexamethasondihydrogenphosphat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 450 mg Propylen-glycol pro Ampulle entsprechend 90 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Systemische Anwendung (Dexamethason acis 40 mg Injektionslösung):

- Hirnödeme, ausgelöst durch Hirntumor
- Polytraumatischer Schock/Prophylaxe d. posttraumatischen Schocklunge
- Anaphylaktischer Schock (nach primärer Epinephrin-Injektion)

Systemische Anwendung (Dexamethason acis 4/8 mg Injektionslösung):

- Hirnödeme, ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe, Hirnabszess, bakterielle Meningitis
- Polytraumatischer Schock/Prophylaxe der posttraumatischen Schocklunge
- Schwere akuter Asthmaanfall
- Parenterale Anfangsbehandlung ausge-dehnter akuter schwerer Hautkrankheiten, wie Erythrodermie, Pemphigus vulgaris, akute Ekzeme
- Parenterale Anfangsbehandlung von Auto-immunerkrankungen, wie systemischer Lupus erythematodes (insbesondere viszerale Formen)
- Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform, z. B. schnell

destruierend verlaufende Formen und/oder mit extraartikulären Manifestationen

- Schwere Infektionskrankheiten mit toxischen Zuständen (z. B. Tuberkulose, Typhus, Brucellose) nur bei gleichzeitiger antiinfektöser Therapie
- Palliativtherapie maligner Tumoren
- Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
 - Dexamethason acis 4/8/40 mg Injektionslösung 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 Sauerstoffzufuhr erfordert.

Lokale Anwendung (Dexamethason acis 4/8 mg Injektionslösung):

- Intraartikuläre Injektionen: Persistierende Entzündung in einem oder wenigen Gelenken nach Allgemeinbehandlung von chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen, aktivierter Arthrose, akuten Formen der Periarthropathia humeroscapularis
- Infiltrationstherapie (strenge Indikationsstellung): nicht-bakterielle Tendovaginitis und Bursitis, Periarthropathien, Insertionsendopathien
- Ophthalmologie (nur 4 mg Injektionslösung): Subkonjunktivale Anwendung bei nicht-infektöser Keratokonjunktivitis, Skleritis (mit Ausnahme der nekrotisierenden Skleritis), Uveitis anterior und intermedia

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Systemische Anwendung

- Hirnödeme: Dosis 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. über 4–8 Tage.

Eine längerfristige, niedriger dosierte Gabe von Dexamethason kann während der Bestrahlung sowie bei der konservativen Therapie inoperabler Hirntumoren erforderlich sein.

- Hirnödeme infolge bakterieller Meningitis: 0,15 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden über 4 Tage, Kinder 0,4 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden über 2 Tage; beginnend vor der ersten Antibiotikagabe.

- 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.
- Anaphylaktischer Schock: Primäre Epinephrin-Injektion i. v., danach 40–100 mg (Kinder 40 mg) i. v., bei Bedarf wiederholte Injektion.
- Schwere akuter Asthmaanfall: Erwachsene: so früh wie möglich 8–20 mg i. v., bei Bedarf wiederholte Injektionen mit 8 mg alle 4 Stunden; Kinder: 0,15–0,3 mg/kg Körpergewicht i. v. oder oral bzw. 1,2 mg/kg Körpergewicht als Bolus initial, dann 0,3 mg/kg alle 4–6 Stunden. Aminophyllin und Sekretolytika können zusätzlich verabreicht werden.
- Akute Hautkrankheiten: Je nach Art und Ausmaß der Erkrankung Tagesdosen von 8–40 mg i. v., in Einzelfällen bis 100 mg. Anschließend orale Weiterbehandlung in absteigender Dosierung.
- Aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen: Systemischer Lupus erythematodes 6–16 mg/Tag
- Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform: bei schnell destruierend verlaufenden Formen 12–16 mg/Tag, bei extraartikulären Manifestationen 6–12 mg/Tag.
- Schwere Infektionskrankheiten, toxische Zustände (z. B. Tuberkulose, Typhus; nur neben entsprechender antiinfektöser Therapie) 4–20 mg/Tag 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. oder oral vor Beginn der Chemotherapie, danach erforderlichenfalls 2–3-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, bei Kindern ab 2 Jahren: 0,15–0,5 mg/kg Körpergewicht (max. 16 mg).

- Zur Behandlung von COVID-19: Erwachsene Patienten erhalten einmal täglich 6 mg über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen.

Pädiatrische Patienten

Für pädiatrische Patienten (Jugendliche ab 12 Jahren und älter) wird eine Dosis von 6 mg 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.

Lokale Anwendung

Die lokale Infiltrations- und Injektionstherapie führt man meist mit 4–8 mg durch, bei der Injektion in kleine Gelenke und bei der subkonjunktivalen Applikation genügen 2 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat.

Art der Anwendung

Dexamethason acis Injektionslösung wird langsam (2–3 Minuten) intravenös injiziert oder infundiert, kann aber, sofern Venenschwierigkeiten bestehen und die Kreislauf-funktion intakt ist, auch intramuskulär verabreicht werden. Dexamethason acis Injektionslösung 4/8 mg kann außerdem infiltrativ, intraartikulär oder subkonjunktival (nur Dexamethason acis Injektionslösung 4 mg) angewandt werden. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der Indikation.

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

Intraartikuläre Injektionen sind wie offene Gelenkeingriffe zu betrachten und nur unter streng aseptischen Bedingungen durchzuführen. In der Regel reicht eine einmalige intraartikuläre Injektion für eine erfolgreiche Symptomlinderung aus. Wird eine erneute Injektion als notwendig erachtet, sollte diese frühestens nach 3–4 Wochen erfolgen. Die Anzahl der Injektionen pro Gelenk ist auf 3–4 zu beschränken. Insbesondere nach wiederholter Injektion ist eine ärztliche Kontrolle des Gelenks angezeigt.

Infiltration: Dexamethason acis 4/8 mg Injektionslösung wird in den Bereich des stärksten Schmerzes bzw. der Sehnenansätze infiltriert. Vorsicht, keine intratendinöse Injektion! Injektionen in kurzen Abständen sollen vermieden werden, strenge aseptische Kautelen sind zu beachten.

Hinweise zur Verwendbarkeit der Lösung
Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Der Inhalt der Ampulle ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt.

Reste der Injektionslösung sind zu vernichten.

Angaben zur Kompatibilität mit Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Die intraartikuläre Injektion ist kontraindiziert bei

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Einzelfällen wurden bei Anwendung von Dexamethason acis Injektionslösung schwere anaphylaktische Reaktionen mit Kreislauf-versagen, Herzstillstand, Arrhythmien, Bronchospasmus und/oder Blutdruckabfall oder -anstieg beobachtet.

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.

Die Behandlung mit Dexamethason acis Injektionslösung kann durch die Immunsuppression zu einem erhöhten Risiko für bakterielle, virale, parasitäre, opportunistische sowie Pilzinfektionen führen. Die Symptomatik einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion kann verschleiert und somit die Diagnostik erschwert werden. Latente Infektionen, wie Tuberkulose oder Hepatitis B, können reaktiviert werden.

Kommt es während der Behandlung mit Dexamethason acis Injektionslösung zu besonderen körperlichen Stress-Situationen (Unfall, Operation, Geburt u. a.), kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden.

Eine Therapie mit Dexamethason acis Injektionslösung sollte nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektöser Therapie durchgeführt werden bei folgenden Erkrankungen:

- akute Virusinfektionen (Hepatitis B, 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)
- bei Patienten mit Verdacht auf oder bestätigter Strongyloidiasis (Zwergfaden-wurminfektion) können Glucocorticoide 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

Zusätzlich sollte eine Therapie mit Dexamethason acis Injektionslösung nur unter strenger Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei:

- Magen-Darm-Ulzera

- Osteoporose
- schwerer Herzinsuffizienz
- schwer einstellbarer Hypertonie
- schwer einstellbarem Diabetes mellitus
- psychiatrischen Erkrankungen (auch anamnestisch), einschließlich Suizidalität: neurologische oder psychiatrische Überwachung wird empfohlen.
- Eng- und Weitwinkelglaukom: ophthalmologische Überwachung und begleitende Therapie wird empfohlen.
- Hornhautulzerationen und Hornhautverletzungen: ophthalmologische Überwachung und begleitende Therapie wird empfohlen.

Wegen der Gefahr einer Darmperforation darf Dexamethason acis Injektionslösung nur bei zwingender Indikation und unter entsprechender Überwachung angewendet werden bei:

- schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation, möglicherweise auch ohne peritoneale Reizung
- Divertikulitis
- Enteroanastomosen (unmittelbar post-operativ)

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

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

Während der Behandlung mit Dexamethason acis Injektionslösung ist, insbesondere bei Anwendung hoher Dosen und bei Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

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

Unter hohen Dexamethasondosen kann eine Bradykardie auftreten.

Schwere anaphylaktische Reaktionen können auftreten.

Das Risiko von Sehnenbeschwerden, Tendinitis und von Sehnenrupturen ist erhöht, wenn Fluorochinolone und Glucocorticoide zusammen verabreicht werden.

Eine gleichzeitig bestehende Myasthenia gravis kann sich anfangs unter der Behandlung mit Dexamethason acis Injektionslösung verschlechtern.

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.

Bei hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten und der Serum-Kalium-Spiegel zu überwachen.

Abruptes Absetzen einer mehr als ca. 10 Tage durchgeführten Medikation kann zu Exazerbation bzw. Rezidiv der Grunderkrankung sowie zum Auftreten einer akuten

NNR-Insuffizienz/einem Cortison-Entzugsyndrom führen; deshalb ist bei vorgesehener Absetzen die Dosis langsam zu reduzieren.

Spezielle Viruserkrankungen (Windpocken, Masern) können bei Patienten, die mit Glucocorticoiden behandelt werden, besonders schwer verlaufen. Insbesondere gefährdet sind abwehrgeschwächte (immunsupprimierte) Patienten ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Patienten während einer Behandlung mit Dexamethason acis Injektionslösung Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollte ggf. eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Bei intravenöser Anwendung sollte die Injektion langsam (über 2–3 Minuten) erfolgen, da bei zu rascher Gabe kurzfristige, bis zu 3 Minuten anhaltende, an sich harmlose Nebenwirkungen in Form von unangenehmen Kribbeln oder Parästhesien auftreten können.

Bei Dexamethason acis Injektionslösung handelt es sich um ein Arzneimittel zur kurzfristigen Anwendung. Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung über einen längeren Zeitraum sind weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, wie sie für Glucocorticoid-haltige Arzneimittel zur Langzeitanwendung beschrieben sind.

Bei lokaler Anwendung müssen mögliche systemische Neben- und Wechselwirkungen beachtet werden.

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

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

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, 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.

Lokale Anwendung in der Ophthalmologie (nur Dexamethason acis 4 mg Injektionslösung)

Cushing-Syndrom und/oder eine Nebennierensuppression können in Verbindung mit der systemischen Absorption von ophthalmischem 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.

Kinder und Jugendliche

Frühgeborene:

Nach früh einsetzender Therapie (< 96 Stunden nach Geburt) bei Frühgeborenen mit chronischer Lungenerkrankung mit Startdosen von 0,25 mg/kg zweimal täglich weisen vorliegende Daten auf negative Langzeitwirkungen hinsichtlich der neuronalen Entwicklung hin.

Kinder unter 5 Jahre:

Zur Anwendung bei Kindern unter 5 Jahren Hinweis unter „Dexamethason acis Injektionslösung enthält Propylenglycol“ am Ende dieses Abschnitts beachten.

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

Ältere Patienten

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

Die Anwendung von Dexamethason acis Injektionslösung kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Dexamethason acis Injektionslösung

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Östrogene (z. B. Ovulationshemmer)

Die Halbwertszeit der Glucocorticoide kann verlängert sein. Deshalb kann die Corticoidwirkung verstärkt werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren, wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate und Primidon

Die Corticoidwirkung kann vermindert werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren, wie Ketoconazol und Itraconazol

CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ketoconazol, Itraconazol, 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 von systemischen Corticosteroid-Nebenwirkungen. In diesem Fall sollten die Patienten auf systemische Corticosteroid-Wirkungen überwacht werden.

Ephedrin

Der Metabolismus von Glucocorticoiden kann beschleunigt und hierdurch deren Wirksamkeit vermindert werden.

ACE-Hemmstoffe

Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.

Herzglykoside

Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

Saluretika/Laxantien

Die Kaliumausscheidung kann verstärkt werden.

Antidiabetika

Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

Cumarin-Derivate

Die Antikoagulationswirkung kann abgeschwächt oder verstärkt werden. Eine Dosisanpassung des Antikoagulanz kann bei gleichzeitiger Anwendung notwendig sein.

Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR), Salicylate und Indometacin

Die Gefahr von Magen-Darm-Ulcerationen und -Blutungen wird erhöht.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Die Muskelrelaxation kann länger anhalten.

Atropin, andere Anticholinergika

Zusätzliche Augeninnendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung sind möglich.

Praziquantel

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

Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin

Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien.

Protirelin

Der TSH-Anstieg bei Gabe von Protirelin kann reduziert sein.

Immunsuppressive Substanzen

Erhöhte Infektanfälligkeit und mögliche Verschlimmerung oder Manifestation latenter Infektionen.

Zusätzlich für Ciclosporin: Die Blutspiegel von Ciclosporin werden erhöht. Es besteht eine erhöhte Gefahr zerebraler Krampfanfälle.

Fluorochinolone

Fluorochinolone können das Risiko für Sehnenbeschwerden erhöhen.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden

Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dexamethason passiert die Plazenta. 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 Verabreichung von Corticosteroiden an trächtige Tiere kann Missbildungen der fetalen Entwicklung einschließlich Gaumenspalten, verzögertem intrauterinen Wachstum und Effekte auf das Wachstum und die Entwicklung des Gehirns verursachen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Corticosteroide zu vermehrtem Auftreten von kongenitalen Anomalien, wie Gaumenspalten/Lippenspalten beim Menschen führen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

Dexamethason geht 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.

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

Bisher liegen keine Hinweise vor, dass Dexamethason acis Injektionslösung die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt, gleiches gilt auch für Arbeiten ohne sicheren Halt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Gefahr von Nebenwirkungen ist bei der kurzfristigen Dexamethasontherapie gering, eine Ausnahme stellt die parenterale hochdosierte Therapie dar, bei der auf Elektrolytverschiebungen, Ödembildung, evtl. Blutdrucksteigerung, Herzversagen, Herzrhythmusstörungen oder Krämpfe zu achten ist

und auch bei kurzfristiger Gabe mit der klinischen Manifestation von Infektionen gerechnet werden muss. Man achte auch auf Magen- und Darmulzera (oft stressbedingt), die infolge der Corticoidbehandlung symptomarm verlaufen können, und auf die Herabsetzung der Glucosetoleranz.

Folgende Nebenwirkungen können auftreten, die sehr stark von Dosis und Therapiedauer abhängig sind und deren Häufigkeit daher nicht angegeben werden kann:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Maskierung von Infektionen, Manifestation, Exazerbation oder Reaktivierung von Virusinfektionen, Pilzinfektionen, bakterieller, parasitärer sowie opportunistischer Infektionen, Aktivierung einer Strongyloidiasis (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyzytämie.

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Arzneimittel-exanthem), schwere anaphylaktische Reaktionen, wie Arrhythmien, Bronchospasmen, Hypo- oder Hypertonie, Kreislaufkollaps, Herzstillstand, Schwächung der Immunabwehr.

Endokrine Erkrankungen

Cushing Syndrom (typische Symptome: Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Pletthora), Nebennierensuppression (siehe Abschnitt 4.4).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: Rhythmusstörungen), Gewichtszunahme, verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, Appetitsteigerung.

Psychiatrische Erkrankungen

Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Antriebssteigerung, Psychosen, Manie, Halluzinationen, Affektlabilität, Angstgefühle, Schlafstörungen, Suizidalität.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

Katarakt, insbesondere mit hinterer subcapsulärer Trübung, Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulkus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, Verschlechterung bakterieller Entzündungen an der Kornea, Ptosis, Mydriasis, Chemosis, iatrogene sklerale Perforation, Chorioretinopathie. In seltenen Fällen reversibler Exophthalmus, bei subkonjunktivaler Anwendung auch Herpes-simplex-Keratitis, korneale Perforation in bestehender Keratitis, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen

Hypertonie, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thrombosersikos, Vaskulitis (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie), erhöhte Kapillarfragilität.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Magen-Darm-Ulzera, gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis, Magenbeschwerden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Striae rubrae, Atrophie, Teleangiektasien, Petechien, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, rosacea-artige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Myopathie, Muskelatrophie und -schwäche, Osteoporose (dosisabhängig, auch bei nur kurzer Anwendung möglich), aseptische Knochennekrosen, Sehnenbeschwerden, Tendinitis, Sehnenruptur, epidurale Lipomatose, Wachstumshemmung bei Kindern.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Störungen der Sexualhormonsekretion (in Folge davon Auftreten von: unregelmäßiger Menstruation bis hin zur Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Verzögerte Wundheilung.

Lokale Anwendung

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glucocorticoide, ATC-Code: H02AB02

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

Dexamethason besitzt eine etwa 7,5-mal stärkere glucocorticoide Wirkung als Pred-

nisolon und Prednison, im Vergleich zu Hydrocortison ist es 30-mal stärker wirksam, mineralcorticoide Wirkungen fehlen.

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

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

Die RECOVERY-Studie (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY,¹) ist eine forschungsinitierte, individuell randomisierte, kontrollierte, offene, adaptive Plattform-Studie zur Bewertung der Wirkung möglicher Behandlungen von Patienten, die wegen COVID-19 im Krankenhaus behandelt werden.

Die Studie wurde in 176 Krankenhäusern im Vereinigten Königreich durchgeführt.

6425 Patienten erhielten randomisiert entweder Dexamethason (2104 Patienten) oder 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 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 Krankenhauserlassung 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).

Siehe Tabelle

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

Siehe Abbildungen auf Seite 6

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 Minuten (+ 80 Minuten). 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 Nierenfunktion beeinflussen die Elimination von Dexamethason nicht wesentlich. Dagegen ist die Eliminationshalbwertszeit bei schweren Lebererkrankungen verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀ 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 LD₅₀ 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. Corticoidbedingte Vergiftungserscheinungen sind nicht bekannt. Bei einer längerfristigen Therapie mit Dosen oberhalb von 1,5 mg/Tag muss mit ausgeprägten Nebenwirkungen gerechnet werden (siehe Abschnitt 4.8).

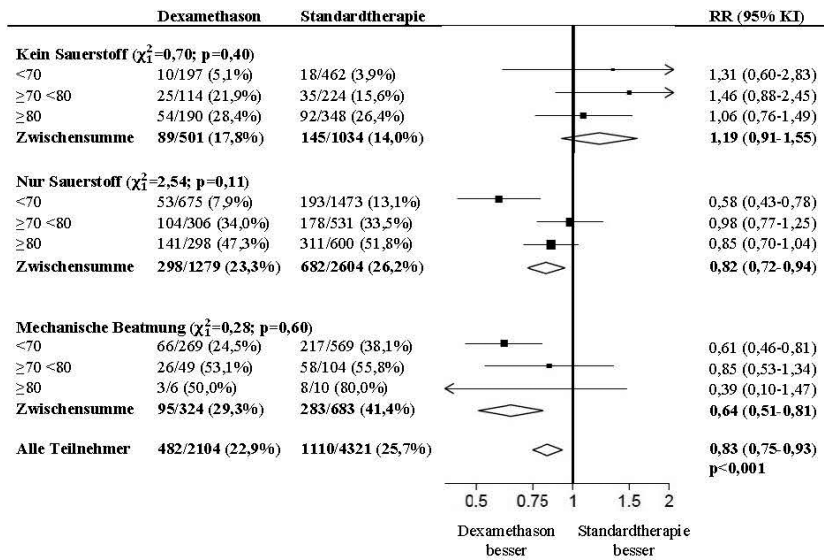
Ergebnis	Dexamethason	Standardtherapie	Raten-/Risiko-
	(N = 2104)	(N = 4321)	Verhältnis (RR)
	Anzahl/Gesamtzahl der Patienten (%)		
	(95 % KI)*		
Primärergebnis			
28-Tages-Mortalität	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Sekundärergebnisse			
Entlassung aus dem Krankenhaus innerhalb von 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)	258/3638 (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 Krankenhauserlassung. RR wurden altersadjustiert im Hinblick auf das Ergebnis des Erhalts einer invasiven mechanischen Beatmung oder des Todes und ihrer Unterkomponenten.

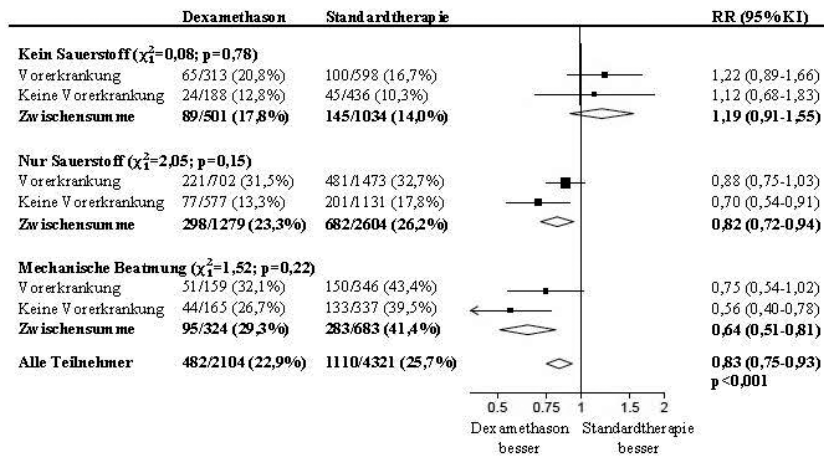
† Patienten, die bei Randomisierung bereits eine invasive mechanische Beatmung erhielten, wurden aus dieser Kategorie ausgeschlossen.

¹ www.recoverytrial.net

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



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



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>)

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>)

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

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

Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dexamethason acis 4 mg/8 mg Injektionslösung

Natriumedetat (Ph. Eur.), Propylenglykol (E 1520), Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

Dexamethason acis 40 mg Injektionslösung

Natriumedetat (Ph. Eur.), Propylenglykol (E 1520), Natriumhydroxid; Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Präparat sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Zur Kompatibilität mit Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.6.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch sofort verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dexamethason acis 4 mg/8 mg Injektionslösung:

Nicht über 30 °C lagern.

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

Dexamethason acis 40 mg Injektionslösung:

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dexamethason acis 4 mg Injektionslösung Packungen mit 1, 3, 5, 6, 10 und 12 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung, sowie Klinikpackungen mit 30, 50 und 100 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung.

Dexamethason acis 8 mg Injektionslösung Packungen mit 1, 3, 5, 6, 10 und 12 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung, sowie Klinikpackungen mit 100 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung.

Dexamethason acis 40 mg Injektionslösung Packungen mit 1 Ampulle zu 5 ml Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Dexamethason acis Injektionslösung sollte möglichst direkt intravenös appliziert oder in den Infusionsschlauch injiziert werden. Die Injektionslösungen sind mit folgenden Infusionslösungen (jeweils 250 ml und 500 ml) kompatibel und innerhalb von 24 Stunden zum Verbrauch bestimmt:

- Isotonische Kochsalzlösung
- Glucose-Lösung 5 %

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

acis Arzneimittel GmbH
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald

Telefon: 089/44 23 246 0
Telefax: 089/44 23 246 66
E-Mail: info@acis.de

8. ZULASSUNGNUMMERN

Dexamethason acis 4 mg Injektionslösung
40258.00.00

Dexamethason acis 8 mg Injektionslösung
40258.01.00

Dexamethason acis 40 mg Injektionslösung
38441.00.00

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

Dexamethason acis 4 mg/8 mg Injektions-
lösung:

21.07.1997/14.09.2006

Dexamethason acis 40 mg Injektionslösung:
14.11.1996

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt