Dexa-ratiopharm® 40 mg/100 mg Injektionslösung

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexa-ratiopharm® 40 mg Injektionslösung
Dexa-ratiopharm® 100 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dexa-ratiopharm® 40 mg Injektionslösung
Jede Ampulle zu 5 ml enthält 43,72 mg Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.), entsprechend 40 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat.

Dexa-ratiopharm® 100 mg Injektionslösung
Jede Ampulle zu 10 ml enthält 109,31 mg Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.), entsprechend 100 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neurologie
Hirnödem (nur nach computertomographisch nachgewiesener Hirndrucksymptomatik), ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe, Hirnabszess, bakterielle Meningitis

Notfallbehandlung
Posttraumatischer Schock/Prophylaxe der posttraumatischen Schocklunge

Anaphylaktischer Schock (nach primärer Epinephrin-Injektion)

Erkrankungen der Lunge und der Atemwege
Schwerer akuter Asthmaanfall, interstitielle Aspirationspneumonie

Dermatologie
Parenterale Anfangsbehandlung ausgedehnter akuter schwerer Hautkrankheiten wie Erythrodermie, Pemphigus vulgaris, akute Ekzeme

Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie
Parenterale Anfangsbehandlung von Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes, insbesondere viszerale Formen

Aktive Phasen von Systemvaskulitiden wie Panarteriitis nodosa (bei gleichzeitig bestehender pos. Hepatitis-B-Serologie sollte die Behandlungsdauer auf 2 Wochen begrenzt werden)

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

Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis

Rheumatisches Fieber mit Karditis

Infektiologie
Schwere Infektionskrankheiten mit toxischen Zuständen (z. B. Tuberkulose, Typhus, Brucellose; nur bei gleichzeitiger antiinfektiöser Therapie)

Onkologie
Palliativtherapie maligner Tumoren

Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata

Behandlung von COVID-19
Dieses Arzneimittel 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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:

Neurologie
Hirnödem
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.

Hirnödem infolge bakterieller Meningitis
0,15 mg/kg KG alle 6 Stunden über 4 Tage.
Kinder
0,4 mg/kg KG alle 12 Stunden über 2 Tage.
Beginnend vor der ersten Antibiotikagabe.

Notfallbehandlung
Posttraumatischer Schock/Prophylaxe der posttraumatischen Schocklunge
Initial 40-100 mg (Kinder 40 mg) i.v., Wiederholung der Dosis nach 12 Stunden oder alle 6 Stunden 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.

Erkrankungen der Lunge und der Atemwege
Schwerer akuter Asthmaanfall
Erwachsene
So früh wie möglich 8-20 mg i.v. oder oral, bei Bedarf wiederholte Injektionen mit 8 mg alle 4 Stunden.

Kinder
0,15-0,3 mg/kg KG i.v. oder oral bzw. 1,2 mg/kg KG als Bolus initial, dann 0,3 mg/kg KG alle 4-6 Stunden.
Aminophyllin und Sekretolytika können zusätzlich verabreicht werden.

Interstitielle Aspirationspneumonie
Initial 40-100 mg (Kinder 40 mg) i.v., Wiederholung der Dosis nach 12 Stunden oder alle 6 Stunden 16-40 mg über 2-3 Tage.

Dermatologie
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.

Autoimmunerkrankungen/Rheumatologie
Aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen
Systemischer Lupus erythematodes 6-16 mg /Tag.

Panarteriitis nodosa
6-15 mg/Tag (bei gleichzeitig bestehender positiver Hepatitis-B-Serologie sollte die Behandlungsdauer auf 2 Wochen begrenzt werden).

Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform
Bei schnell destruierend verlaufenden Formen 12-16 mg/Tag, bei extraartikulären Manifestationen 6-12 mg/Tag.

Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis
12-15 mg i.v.

Rheumatisches Fieber mit Karditis
12-15 mg i.v.

Infektiologie
Schwere Infektionskrankheiten, toxische Zustände (z. B. Tuberkulose, Typhus; nur neben entsprechender antiinfektiöser Therapie)
4-20 mg/Tag i.v. oder oral, in Einzelfällen (z. B. Typhus) initial bis zu 200 mg.

Onkologie
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- 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, bei Kindern ab 2 Jahren: 0,15-0,5 mg/kg KG (maximal 16 mg).

Zur Behandlung von COVID-19
Erwachsene Patienten erhalten einmal täglich 6 mg intravenös oder oral 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 intravenös oder oral einmal täglich für einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen empfohlen.
Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem klinischen Ansprechen und den individuellen Bedürfnissen des Patienten.

Ältere Patienten, Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz
Dosisanpassungen sind nicht erforderlich.

Art der Anwendung
Dexa-ratiopharm® wird langsam (2-3 Minuten) intravenös injiziert, kann aber, sofern Venenschwierigkeiten bestehen und die Kreislauffunktion intakt ist, auch intramuskulär verabreicht werden. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der Indikation.

Der direkten intravenösen Applikation beziehungsweise Injektion in den Infusionsschlauch sollte der Vorzug vor einer Infusion gegeben werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Behandlung mit Dexamethason 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.

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

Eine Therapie mit Dexamethason 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)
- bei Patienten mit Verdacht auf oder 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 (cave Reaktivierung!) Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz

Zusätzlich sollte eine Therapie mit Dexamethason 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 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 postoperativ)

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

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

Während der Behandlung mit Dexamethason 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 Fluorchinolone und Glukokortikoide zusammen verabreicht werden.

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

Impfungen mit Totimpfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Impferfolg bei höheren Dosierungen der Kortikoide 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 zum Auftreten einer akuten NNR-Insuffizienz/einem Cortison-Entzugssyndrom führen, deshalb ist bei vorgesehenem Absetzen die Dosis langsam zu reduzieren.

Spezielle Viruserkrankungen (Windpocken, Masern) können bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, besonders schwer verlaufen. Insbesondere gefährdet sind abwehrgeschwächte (immunsupprimierte) Patienten ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Patienten während einer Behandlung mit Dexamethason Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten 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 das Tumorlyse-Syndrom (TLS) beobachtet. Patienten mit hohem TLS-Risiko, wie etwa Patienten mit einer hohen Proliferationsrate, hoher Tumorlast und hoher Empfindlichkeit gegenüber Zytostatika, sollten engmaschig überwacht und mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen behandelt werden.

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).

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.

Phäochromozytom-Krise
Nach der Anwendung von Kortikosteroiden wurde vom Auftreten einer Phäochromozytom-Krise berichtet, die tödlich verlaufen kann. Bei Patienten mit einem vermuteten oder diagnostizierten Phäochromozytom sollten Kortikosteroide nur nach einer angemessenen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet 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 Nebenerscheinungen in Form von unangenehmem Kribbeln oder Parästhesien auftreten können.

Bei *Dexa-ratiopharm®* 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 Glukokortikoid-haltige Arzneimittel zur Langzeitanwendung beschrieben sind.

Behandlung von COVID-19
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.

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

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

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

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

Natrium
Dexa-ratiopharm® 40 mg Injektionslösung
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dexa-ratiopharm® 100 mg Injektionslösung
Dieses Arzneimittel enthält 39,5 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 2 % 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

Arzneimittel, die die Wirkung von Dexamethason beeinflussen
Östrogene (z. B. Ovulationshemmer)
Die Halbwertszeit der Glukokortikoide kann verlängert sein. Deshalb kann die Kortikoid-Wirkung verstärkt werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate und Primidon
Die Kortikoid-Wirkung kann vermindert werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren wie Ketoconazol und Itraconazol
Die Kortikoid-Wirkung kann verstärkt werden.

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

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

Dexamethason beeinflusst die Wirkung folgender Arzneimittel
ACE-Hemmstoffe
Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.

Herzglykoside
Die Glykosid-Wirkung kann durch Kalium-Mangel verstärkt werden.

Saluretika, Laxantien
Die Kalium-Ausscheidung kann verstärkt werden.

Antidiabetika
Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

Cumarin-Derivate
Die Antikoagulanzien-Wirkung kann abgeschwächt werden. Eine Dosisanpassung des Antikoagulanz kann bei gleichzeitiger Anwendung notwendig sein.

Nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR), Salizylate und Indometacin
Die Gefahr von Magen-Darm-Ulzerationen und -Blutungen wird erhöht.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien
Die Muskelrelaxation kann länger anhalten.

Atropin, andere Anticholinergika
Zusätzliche Augeninnendruck-Steigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Dexamethason sind möglich.

Praziquantel
Durch Kortikosteroide 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.

Fluorchinolone
Fluorchinolone 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 3 Monaten, soll die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.
Bei einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Feten nicht auszuschließen. Die Gabe von Glukokortikoiden 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 Glukokortikoide zu einer erhöhten Inzidenz an congenitalen Fehlbildungen beim Menschen, wie Lippen-/Gaumenspalte, führen (siehe Abschnitt 5.3). Werden Glukokortikoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

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.

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 abgestillt werden.

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

Bisher liegen keine Hinweise vor, dass Dexamethason 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 und Exazerbation von Virusinfektionen, Pilzinfektionen, bakterieller, parasitärer sowie opportunistischer Infektionen, Aktivierung einer Strongyloidiasis.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyzythämie.

Erkrankungen des Immunsystems
Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Arzneimittelexanthem), schwere anaphylaktische Reaktionen wie Arrhythmien, Bronchospasmen, Hypo- oder Hypertonie, Kreislaufkollaps, Herzstillstand, Schwächung der Immunabwehr.

Endokrine Erkrankungen
Adrenale Suppression und Induktion eines Cushing-Syndroms (typische Symptome: Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kalium-Ausscheidung (cave: Rhythmusstörungen), Gewichtszunahme, verminderte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie, 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 Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, Verschlechterung bakterieller Entzündungen an der Kornea, Ptosis, Mydriasis, Chemosis, iatrogene sklerale Perforation, in seltenen Fällen reversibler Exophthalmus, bei subkonjunktivaler Anwendung auch Herpes-simplex-Keratitis, korneale Perforation in bestehender Keratitis, Chorioretinopathie, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen
Hypertrophe Kardiomyopathie bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Schluckauf

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Striae rubrae, Atrophie, Teleangiektasien, Petechien, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, rosazea-artige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
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

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: 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: Glukokortikoid
ATC-Code: H02AB02

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

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

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 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 Kortikosteroide möglicherweise verhindert.

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

Behandlung von COVID-19
Die RECOVERY-Studie (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY,) ist eine forschungs-initiierte, 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-kreislauferkrankungen 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)	Standardtherapie (N = 4321)	Raten-/Risikoverhältnis (RR) (95%-KI)*
Anzahl/Gesamtzahl der Patienten (%)			
Primärergebnis			
28-Tages-Mortalität	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Sekundärergebnisse			
Entlassung aus dem Krankenhaus innerhalb von 28 Tagen	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Invasive mechanische Beatmung oder Tod†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84–1,01)
Invasive mechanische Beatmung	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62–0,95)
Tod	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

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

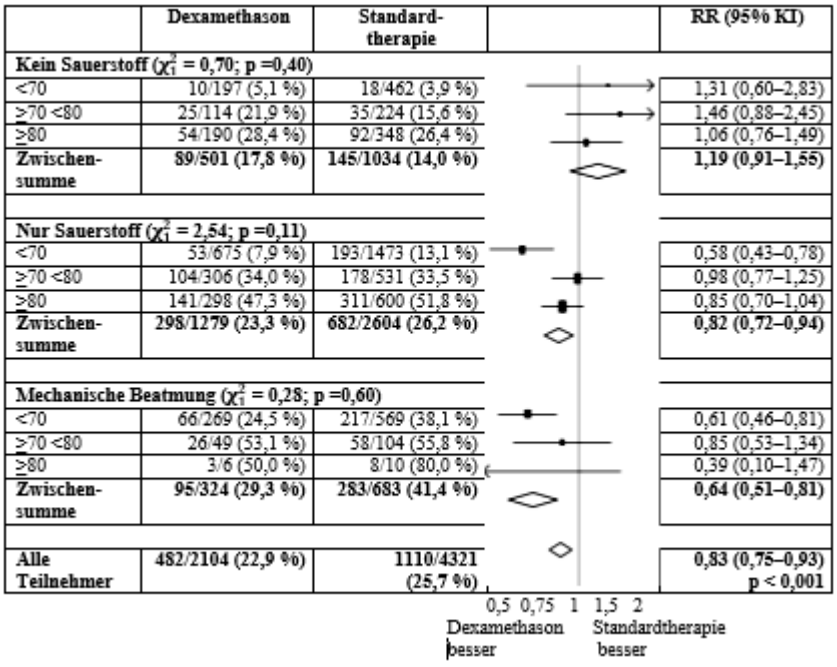
† Patienten, die bei Randomisierung bereits eine invasive mechanische Beatmung erhielten, wurden aus dieser Kategorie ausgeschlossen.

Sicherheit

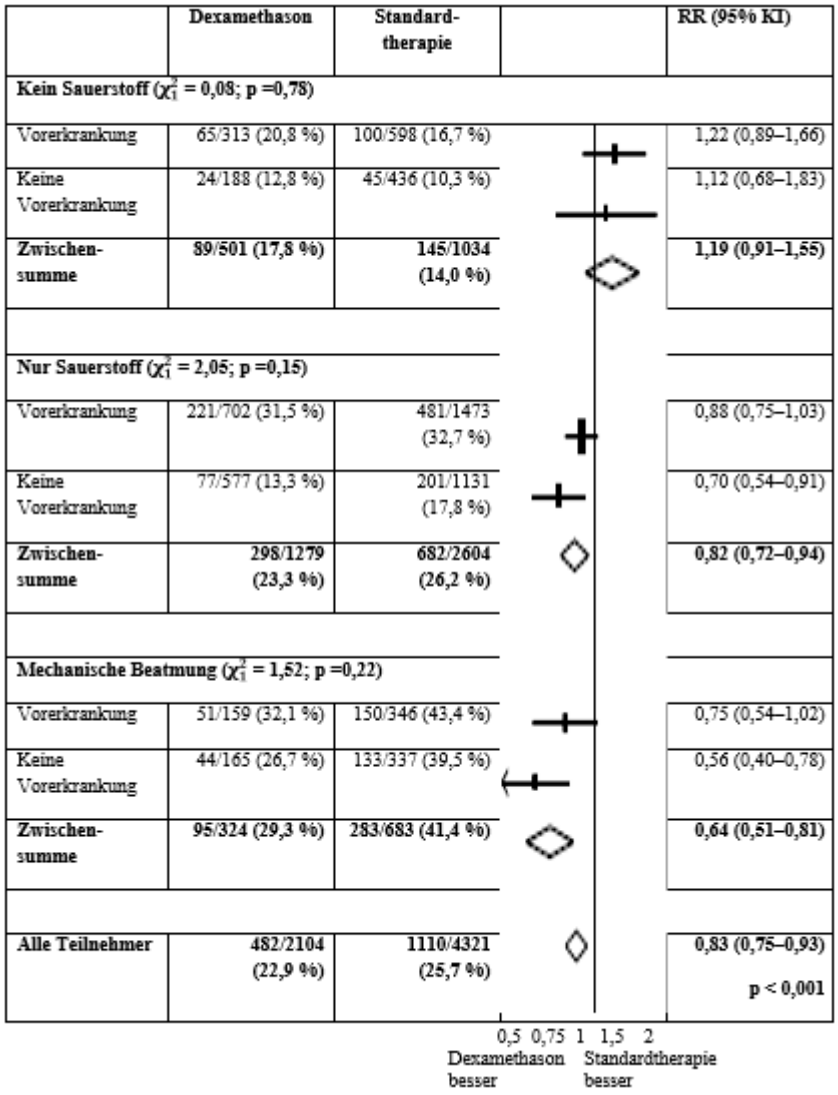
Es gab vier schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) im Zusammenhang mit der Studienbehandlung: zwei SAEs einer Hyperglykämie, ein SAE einer steroidinduzierten Psychose und ein SAE einer oberen Magen-Darm-Blutung. Alle Ereignisse klangen ab.

Subgruppenanalysen

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



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



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) Kortikoids. Nach intravenöser Applikation von radioaktiv markiertem Dexamethason wurden beim Menschen nach 4 Stunden maximale Dexamethason-Liquorspiegel gemessen, die etwa $^1/_6$ der gleichzeitigen Plasmakonzentration betrugen.

Mit der biologischen Halbwertszeit von über 36 Stunden gehört Dexamethason zu den sehr lang wirksamen Glukokortikoiden. 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 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 LD_{50} für Dexamethason beträgt nach einmaliger oraler Applikation innerhalb der ersten 7 Tage bei der Maus 16 g/kg KG und bei der Ratte über 3 g/kg KG. Nach einmaliger subkutaner Applikation beträgt die LD_{50} bei der Maus mehr als 700 mg/kg KG und bei der Ratte etwa 120 mg/kg KG 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. Kortikoidbedingte 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).

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial
Vorliegende Untersuchungsbefunde für Glukokortikoide 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.

Umweltrisiko
Studien zur Bewertung des Umweltrisikos haben gezeigt, dass Dexamethason ein Risiko für Organismen im Grundwasser darstellen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampulle aus Braunglas

Dexa-ratiopharm® 40 mg Injektionslösung
Packung mit 1 Ampulle zu 5 ml Injektionslösung

Dexa-ratiopharm® 100 mg Injektionslösung
Packung mit 1 Ampulle zu 10 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es darf nur eine klare Lösung verwendet werden.
Die Lösung ist unmittelbar nach Anbruch der Ampulle zu verwenden. Reste verwerfen.
Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Dexa-ratiopharm® 40 mg Injektionslösung
59990.00.00

Dexa-ratiopharm® 100 mg Injektionslösung
59991.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. November 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig