

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexaflam injekt 4 mg
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Ampulle mit 1 ml enthält 4,40 mg Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph. Eur.) (entsprechend 4 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält Natriumverbindungen (siehe Abschnitt 4.4).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neurologie

Hirnödem (nur bei 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.

Dexaflam injekt 4 mg 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.

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 positiver Hepatitis-B-Serologie sollte die Behandlungsdauer auf zwei Wochen begrenzt werden).

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

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

Rheumatisches Fieber mit Karditis.

Intraartikuläre Therapie (kleine Gelenke)

Zusätzlich zur Infiltrationstherapie können wässrige Glucocorticoid-Lösungen wie Dexaflam injekt 4 mg auch zur intraartikulären Therapie kleiner Gelenke eingesetzt werden:

- nach Allgemeinbehandlung chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankungen, bei persistierender Entzündung in einem oder wenigen Gelenken,
- bei Arthritis bei Pseudogicht/Chondrokalzinose,
- bei aktivierter Arthrose.

Intraartikuläre Injektionen sind wie offene Gelenkeingriffe zu betrachten und nur unter streng aseptischen Bedingungen durchzuführen.

Die Therapie kleiner Gelenke sollte wegen der geringeren Gewebsreizung vorrangig mit wässrigen Lösungen oder mikrokristallinen Suspensionen erfolgen.

Zur intraartikulären Therapie großer Gelenke sollten Kristallsuspensionen eingesetzt werden. Hierbei können Suspensionen mit geringer Kristallgröße eine bessere lokale Verträglichkeit aufweisen. Arzneimittel mit langer Verweildauer im Gelenk sollten bevorzugt verwendet werden, da sie eine längere lokale Wirksamkeit und eine geringere systemische Wirkung besitzen.

Infiltrationstherapie

- Tendovaginitis (strenge Indikationsstellung),
- nicht bakterielle Bursitis,
- Periarthropathien, Insertionstendopathien,
- Engpass-Syndrome bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen,
- Enthesitiden bei Spondyloarthritis.

Indiziert ist eine Infiltrationstherapie nur, wenn eine umschriebene, nicht bakterielle, entzündliche Reaktion vorliegt.

Zur Infiltrationstherapie sollten bevorzugt wässrige Glucocorticoid-Lösungen (oder mikrokristalline Suspensionen) verwendet werden, um Kristallreaktionen und insbesondere Sehnenschäden und Sehnenruptur zu vermeiden.

Infektiologie

Schwere Infektionskrankheiten mit toxischen Zuständen (z. B. Tuberkulose, Typhus; nur neben entsprechender antiinfektiöser Therapie).

Onkologie

Palliativtherapie maligner Tumoren.

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

Ophthalmologie

Subkonjunktivale Anwendung bei nicht infektiöser 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:

Neurologie

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. 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: 0,15 mg/kg i. v. alle 6 Stunden über 4 Tage, Kinder 0,4 mg/kg Körpergewicht i. v. 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 6-stündlich 16–40 mg über 2–3 Tage.

Anaphylaktischer Schock: primäre Epinephrin-Injektion i. v., danach 40–100 mg i. v. (Kinder 40 mg), bei Bedarf wiederholte Injektion.

Erkrankungen der Lunge und der Atemwege

Schwerer akuter Asthmaanfall:

Erwachsene:

So früh wie möglich 8–20 mg i. v., bei Bedarf wiederholte Injektion 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 Körpergewicht 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 6-stündlich 16–40 mg über 2–3 Tage.

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.

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 erythematoses: 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.

Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis: 12–16 mg.

Rheumatisches Fieber mit Karditis: 12–16 mg.

Intraartikuläre Therapie (kleine Gelenke)

Bei der intraartikulären Anwendung ist die Dosierung abhängig von der Größe des Gelenks und von der Schwere der Symptome. Im Allgemeinen genügen bei Erwachsenen zur Besserung der Beschwerden für kleine Gelenke ½ Ampulle Dexaflam injekt 4 mg entsprechend 2 mg Dexamethasondihydrogenphosphat.

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 angezeigt.

Infiltrationstherapie

Meist werden bei der lokalen Infiltration 1–2 Ampullen Dexaflam injekt 4 mg (entsprechend 4–8 mg Dexamethasondihydrogenphosphat) verabreicht.

Dexaflam injekt 4 mg wird in den Bereich des stärksten Schmerzes bzw. der Sehnenansätze infiltriert. Eine intratendinöse Injektion muss unter allen Umständen vermieden werden! Eine Wiederholung der Applikation ist möglich, wobei ein Abstand von 3–4 Wochen zwischen den Injektionen eingehalten werden soll. Es ist auf strenge aseptische Kautelen zu achten!

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Zur intraartikulären Anwendung und Infiltrationstherapie von Dexaflam injekt 4 mg bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Daten zum Beleg der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor. Daher wird die lokale Anwendung von Dexaflam injekt 4 mg bei Kindern nicht empfohlen.

Infektiologie

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.

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 Körpergewicht (max. 16 mg).

Ophthalmologie

Die Dosierung ist individuell festzulegen, sie richtet sich nach der Schwere der Symptomatik. Bei der subkonjunktivalen Anwendung genügen 2 mg Dexamethasondihydrogenphosphat.

Art der Anwendung

Dexaflam injekt 4 mg wird angewendet zur:

- intravenösen Injektion oder Infusion,
- intramuskulären Anwendung
(die intramuskuläre Anwendung sollte nur ausnahmsweise erfolgen, wenn kein intravenöser Zugang vorhanden ist),
- intrabursalen Anwendung,
- periartikulären Anwendung,
- intraartikulären Anwendung,
- Infiltration,
- subkonjunktivalen Anwendung.

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.

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.

Bei einer im Anschluss an die Initialtherapie für erforderlich gehaltenen Langzeittherapie sollte auf Prednison/Prednisolon umgestellt werden, da es hierbei zu einer geringeren Nebennierenrindensuppression kommt.

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

Hinweise zur Verwendbarkeit der Lösung

- Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden.
- Der Inhalt der Ampulle ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt.
- Reste der Injektionslösung sind zu vernichten.

Die intraartikuläre Gabe von Glucocorticoiden erhöht substanzimmanent die Gefahr einer Gelenkinfektion.

Die längerfristige und wiederholte Anwendung von Glucocorticoiden in gewichttragenden 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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Die subkonjunktivale Anwendung von Dexaflam injekt 4 mg ist kontraindiziert bei virus-, bakterien- und mykosebedingten Augenerkrankungen sowie Verletzungen und ulzerösen Prozessen der Hornhaut.

Die intraartikuläre/infiltrative Anwendung von Dexaflam injekt 4 mg ist kontraindiziert bei:

- Infektionen im Anwendungsbereich,
- bakteriellen Arthritiden,
- einem Psoriasisherd im Anwendungsbereich,

- schwerem Allgemeininfekt,
- hämorrhagischer Diathese (spontan oder durch Antikoagulanzen),
- nicht vaskularisierter Knochennekrose,
- Instabilität des zu behandelnden Gelenks,
- periartikulärer Kalzifikation,
- Sehnenruptur,
- Charcot-Gelenk.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Dexamethasonphosphat 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.

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

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.

Die Behandlung mit Dexaflam injekt 4 mg 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.

Eine Therapie mit Dexaflam injekt 4 mg sollte nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektiöser 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 (Zwergfadenwurminfektion) 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 Dexaflam injekt 4 mg 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 werden empfohlen.
- Hornhautulzerationen und Hornhautverletzungen; ophthalmologische Überwachung und begleitende Therapie werden empfohlen.

Wegen der Gefahr einer Darmperforation darf Dexamethasonphosphat 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 Glucocorticoiden erhalten, fehlen.

Während der Anwendung von Dexaflam injekt 4 mg ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen.

Während der Behandlung mit Dexaflam injekt 4 mg ist, insbesondere bei Anwendung hoher Dosen und bei Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

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

Phäochromozytom-Krise

Nach der Anwendung von systemischen Corticosteroiden wurde vom Auftreten einer Phäochromozytom-Krise berichtet, die tödlich verlaufen kann. Bei Patienten mit einem vermuteten oder diagnostizierten Phäochromozytom sollten Corticosteroide nur nach einer angemessenen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

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 Dexaflam injekt 4 mg 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 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.

Bei einer lang dauernden Therapie mit Glucocorticoiden sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt.

Bei hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten und der Serumkaliumspiegel zu überwachen.

Abhängig von Dauer und Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Calciumstoffwechsel gerechnet werden, sodass eine Osteoporose-Prophylaxe zu empfehlen ist. Dies gilt vor allem bei gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren wie familiärer Veranlagung, höherem Lebensalter, nach 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.

Bei Beendigung oder gegebenenfalls Abbruch der Langzeitgabe von Glucocorticoiden ist an folgende Risiken zu denken: Exazerbation bzw. Rezidiv der Grundkrankheit, akute NNR-Insuffizienz, Cortison-Entzugssyndrom.

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 Dexamethasonphosphat Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

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

Bei Dexaflam injekt 4 mg 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 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.

Lokale Anwendung

Bei lokaler Anwendung mögliche systemische Neben- und Wechselwirkungen beachten. Jede Punktion kann zu Verletzungen von Gefäßen, Nerven sowie periartikulären Strukturen führen. Die infiltrative/intraartikuläre Anwendung von Glucocorticoiden erhöht substanzimmanent die Gefahr einer Infektion im Bereich der behandelten Gewebs- bzw. Gelenkstrukturen.

Wiederholte Injektionen in Gelenke, die von Osteoarthritis betroffen sind, können die Gelenkerstörung beschleunigen. Direkte Injektionen von Glucocorticoiden in Sehnen sind unbedingt zu vermeiden, da dies im späteren Verlauf zu Sehnenrupturen führen kann.

Frühgeborene

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

Hypertrophe Kardiomyopathie

Hypertrophe Kardiomyopathie wurde nach systemischer Anwendung von Kortikosteroiden, einschließlich Dexamethason, bei Frühgeborenen berichtet. In den meisten berichteten Fällen war diese nach Absetzen der Behandlung reversibel. Bei Frühgeborenen, die mit systemisch

verabreichtem Dexamethason behandelt werden, sollte eine diagnostische Beurteilung und Überwachung der Herzfunktion und -struktur erfolgen (Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

In der Wachstumsphase von Kindern sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Dexaflam injekt 4 mg sorgfältig erwogen werden. Das Längenwachstum sollte bei Glucocorticoid-Langzeittherapie regelmäßig kontrolliert werden.

Ältere Menschen

Auch bei älteren Patienten sollte wegen des erhöhten Osteoporose-Risikos eine besondere Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Die Anwendung von Dexaflam injekt 4 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Missbrauch von Dexaflam injekt 4 mg als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

Dexaflam injekt 4 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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.
- Antacida: Bei gleichzeitiger Gabe von Aluminium- oder Magnesiumhydroxid kann es bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu einer Reduktion der Bioverfügbarkeit von Dexamethason kommen.
- Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren, wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate und Primidon: Die Corticoidwirkung kann vermindert werden.
- Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren, wie Cobicistat und Ritonavir: Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren einschließlich Cobicistat enthaltender 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.
- Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren, wie Ketoconazol und Itraconazol: Die Corticoidwirkung kann verstärkt werden.
- Ephedrin: Der Metabolismus von Glucocorticoiden kann beschleunigt und hierdurch deren Wirksamkeit vermindert werden.
- ACE-Hemmstoffe: erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.
- Herzglycoside: Die Glycosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.
- Saluretika/Laxanzien: Die Kaliumausscheidung kann verstärkt werden.
- Antidiabetika: Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.
- Cumarinderivate: Die Antikoagulanzenwirkung kann abgeschwächt oder verstärkt werden. Eine Dosisanpassung des Antikoagulans kann bei gleichzeitiger Anwendung notwendig sein.
- Nicht steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR), Salicylate und Indometacin: Die Gefahr von Magen-Darm-Ulzerationen und -Blutungen wird erhöht.
- Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien: Die Muskelrelaxation kann länger anhalten (siehe Abschnitt 4.8)
- Atropin, andere Anticholinergika: Zusätzliche Augeninnendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Dexamethasonphosphat 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.
- Somatropin: Die Wirkung von Somatropin kann vermindert werden.
- 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 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. Die Gabe von Glucocorticoiden kann bei trächtigen Tieren Fehlbildungen bei der fetalen Entwicklung verursachen, einschließlich Gaumenspalte, intrauteriner Wachstumsretardierung und Auswirkungen auf Hirnwachstum und –entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Bei einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Feten nicht auszuschließen. Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glucocorticoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert. 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.

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 abgestellt werden.

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

Bisher liegen keine Hinweise vor, dass Dexamethason 4 mg die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen 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 hoch dosierte 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.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

In Abhängigkeit von Therapiedauer und Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten. Da auf Grundlage der verfügbaren Daten die Häufigkeiten der folgenden Nebenwirkungen nicht abschätzbar sind, werden sie als „Nicht bekannt“ bewertet.

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, Polyzythämie.

Erkrankungen des Immunsystems

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

Endokrine Erkrankungen

Phäochromozytom-Krise (siehe Abschnitt 4.4), adrenale Suppression und Induktion eines Cushing-Syndroms (typische Symptome Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

In Zusammenhang mit einer Anwendung von Dexamethason bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen wurden Fälle eines Tumorlyse-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen

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

Erkrankungen des Nervensystems

Pseudotumor cerebri (insbesondere bei Kindern), Manifestation einer latenten Epilepsie, Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie.

Augenerkrankungen

Katarakt, insbesondere mit hinterer subkapsulärer Trübung, Glaukom, Chorioretinopathie, 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 bestehende Keratitis, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen

Hypertrophische Kardiomyopathie bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen

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

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- und Bindegewebserkrankungen

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 (infolge davon Auftreten von: unregelmäßiger Menstruation bis hin zur Amenorrhö, Hirsutismus, Impotenz).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Verzögerte Wundheilung.

Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit zeigen keinen Hinweis auf toxische Wirkungen.

Überwiegend wurde während oder unmittelbar nach der Injektion über leichtes Druckgefühl im Bereich der Injektionsstelle berichtet. Die parenterale Verabreichung von Arzneimitteln, so auch von Dexaflam injekt 4 mg, kann Komplikationen hervorrufen, z. B. einen intramuskulären Spritzenabszess, der durch die antiinflammatorische Wirkung des Glucocorticoids verschleiert werden kann.

Hinweis

Bei zu rascher Dosisreduktion nach lang dauernder Behandlung kann es zu Beschwerden wie Muskel- und Gelenkschmerzen kommen.

Infiltrative Anwendung und intraartikuläre Therapie kleiner Gelenke

Lokale Reizungen und systemische Unverträglichkeitserscheinungen sind möglich (Hitzegefühl, länger anhaltende Schmerzen), besonders bei Anwendung am Auge. Die Entwicklung einer Hautatrophie und/oder einer Atrophie des Unterhautgewebes mit Depigmentierung und Lanugoverlust an der Injektionsstelle kann nicht ausgeschlossen werden. In sehr seltenen (weniger als 1 von 10.000 Behandelten oder nicht bekannt) Fällen kann es zu Sehnenschäden und/oder einer späteren Sehnenruptur kommen. Verbunden mit der Applikationstechnik kann auch eine Keimverschleppung (Infektion) sowie die Verletzung von Gefäßen oder Nerven nicht ausgeschlossen 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: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Intoxikationen mit Dexamethason sind nicht bekannt. Bei chronischen Überdosierungen 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: Glucocorticoid,
ATC-Code: H02 AB02.

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

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

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.

Bei einer notwendigen Corticoid-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.

Die Cushing-Schwellendosis wird mit 1,5 mg/Tag angegeben.

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

¹ www.recoverytrial.net

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) Anzahl/Gesamtzahl der Patienten (%)	Raten-/Risiko- Verhältnis (RR) (95% KI)★
Primärergebnis			
28-Tages-Mortalität	482/2104 (22.9)	1110/4321 (25.7)	0.83 (0.75-0.93)
Sekundärergebnisse			
Entlassung aus dem Krankenhaus innerhalb von 28 Tagen	1413/2104 (67.2)	2745/4321 (63.5)	1.10 (1.03-1.17)
Invasive mechanische Beatmung oder Tod†	456/1780 (25.6)	994/3638 (27.3)	0.92 (0.84-1.01)
Invasive mechanische Beatmung	102/1780 (5.7)	285/3638 (7.8)	0.77 (0.62-0.95)
Tod	387/1780 (21.7)	827/3638 (22.7)	0.93 (0.84-1.03)

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

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

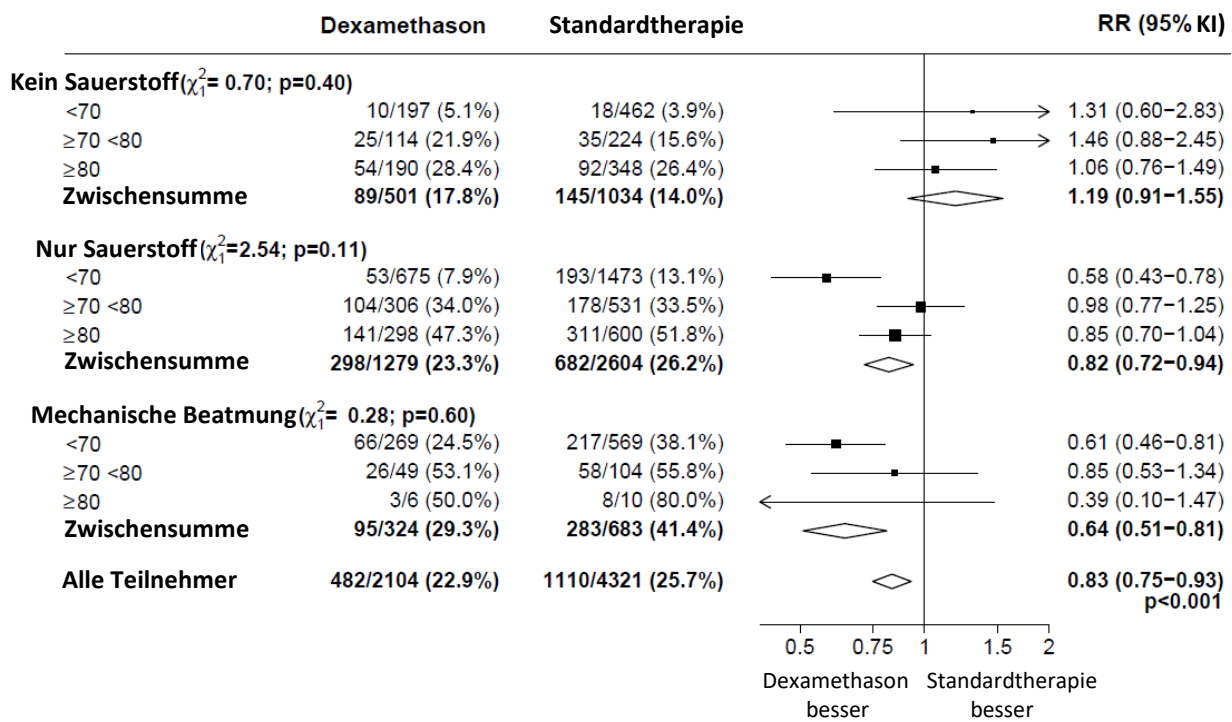
Sicherheit

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

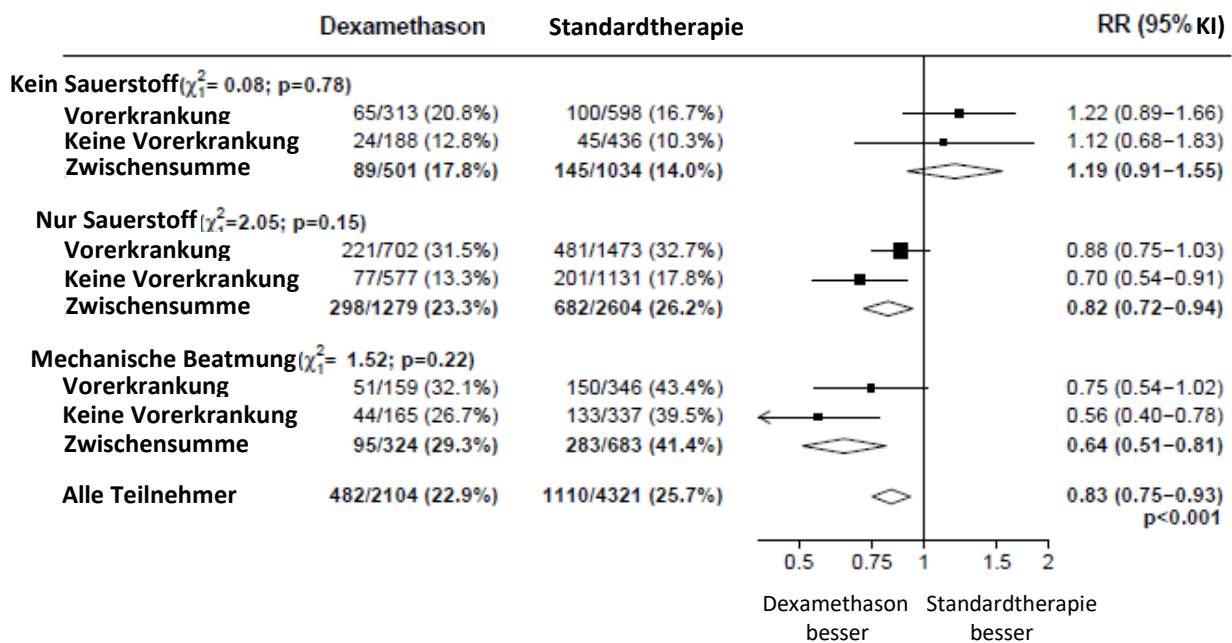
Subgruppenanalysen

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

² (Quelle: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)



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



³ (Quelle: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

5.2 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. (\pm 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.

Lokale Applikation

Als wässrige Lösung besitzt Dexamethasondihydrogenphosphat im Vergleich zu intraartikulär applizierbaren Glucocorticoid-Kristallsuspensionen eine geringe lokale Verweildauer/Wirkdauer. Bei intraartikulärer Applikation von Dexaflam injekt 4 mg in kleine Gelenke wird Dexamethasondihydrogenphosphat sehr schnell resorbiert und abtransportiert. Die mittlere Wirkdauer im Gelenk beträgt in Abhängigkeit von der Größe des Gelenks und der Dosis durchschnittlich 7–20 Tage. Kontrollierte klinische Studien zur intraartikulären Anwendung von Dexaflam injekt 4 mg bei kleinen Gelenken und zur Infiltrationstherapie liegen nicht vor.

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. 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 (siehe 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

Natriumedetat (Ph. Eur.), Natriumchlorid, Salzsäure 10 %, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Nach Anbruch sofort verwenden, Reste sind zu verwerfen.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasampullen zu 1 ml Injektionslösung

Originalpackung mit 1 Ampulle zu 1 ml.

Originalpackung mit 3 Ampullen zu 1 ml .

Bündelpackung mit 30 (3 x 10) Ampullen zu 1 ml .

Packung mit 100 Ampullen zu 1 ml.

Bündelpackung mit 500 (5 x 100) Ampullen zu 1 ml.

Bündelpackung mit 1.000 (10 x 100) Ampullen zu 1 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main

Mitvertrieb

Zentiva Pharma GmbH

65927 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 02 00 10*

Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

8. ZULASSUNGSNUMMER

6673704.00.00

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.09.2004

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.