

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexabene®, 5,26 mg, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 5,26 mg Dexamethason-dihydrogenphosphat-Dinatrium (entsprechend 4 mg Dexamethason)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natriumedetat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****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 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 Injektion:

- persistierende Entzündung in einem oder wenigen Gelenken nach Allgemeinbehandlung von chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen;
- Arthritis bei Pseudogicht/Chondrokalzinose;
- aktivierte Arthrose;
- akute Formen der Periarthropathia humeroscapularis.

Infiltrationstherapie (strenge Indikationsstellung):

- nichtbakterielle Tendovaginitis und Bursitis;
- Periarthropathien;
- Insertionstendopathien.

Dexabene wird angewendet bei Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren und Erwachsenen.

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 Therapie (i. v., i. m.): Chronische Polyarthritis und juvenile Arthritiden:

Initialdosis 4–16 mg Dexamethason pro Tag i. v. oder oral. Bei einer im Anschluss an die Behandlung des akuten Schubes für erforderlich gehaltene Langzeittherapie sollte von Dexamethason auf Prednison oder Prednisolon umgestellt werden.

Akute Hautkrankheiten, akute Phasen von Kollagenosen:

je nach Art und Ausmaß der Erkrankung Tagesdosen von 6–32 mg Dexamethason (entsprechend 1,5–8 Ampullen Dexabene) i. v., in Einzelfällen bis 82,5 mg Dexamethason. Anschließend orale Weiterbehandlung in fallender Dosierung.

Eine vitale Indikation besteht beim systemischen Lupus erythematodes mit Nieren-, ZNS- oder kardiovaskulärer Beteiligung:

In allen Fällen mit vitaler Indikation 8–20 mg in 8-stündigen Abständen. Bei ausschließlicher Gelenkbeteiligung initial 4–8 mg pro Tag.

Lokale Therapie:

Die Dosierung ist individuell festzulegen, sie richtet sich nach der Schwere der Symptomatik und z. B. nach der Größe des Gelenks. Meist werden bei der lokalen Infiltration und der intraartikulären Injektion 1–2 Ampullen Dexabene (entsprechend 4–8 mg Dexamethason) verabfolgt, bei kleinen Gelenken genügt ½ Ampulle Dexabene (entsprechend 2 mg Dexamethason).

Kinder bis 12 Jahre

Es liegen keine Daten vor.

Art der 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 gehaltene 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.

Dexabene enthält Propylenglycol. Wegen der Gefahr des Auftretens einer Thrombophlebitis langsam (2–3 Min.) i. v. injizieren. Nach erfolgtem Einstich nicht in die gestaute Vene injizieren.

Bei zu rascher Injektion hochdosierter Glucocorticoide können bis zu einige Minuten anhaltendes unangenehmes Kribbeln oder Parästhesien auftreten.

- Intraartikuläre Injektionen sind wie offene Gelenkeingriffe zu betrachten und nur unter streng aseptischen Bedingungen durchzuführen. In der Regel reicht eine einmalige intraartikuläre Injektion von Dexabene 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 pro Jahr zu beschränken. Insbesondere nach wiederholter Injektion ist eine ärztliche Kontrolle des behandelten Gelenks angezeigt.
- Infiltration: Dexabene wird in den Bereich des stärksten Schmerzes bzw. der Sehnenansätze infiltriert. Vorsicht, keine intratendinöse Injektion! Injektionen in kurzen Abständen vermeiden, strenge aseptische Kautelen beachten.
- I.m.-Injektion: Injektion tief intramuskulär platzieren und nicht ins Fettgewebe.

Hinweise zur Verwendbarkeit der Lösung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Infektionen im Anwendungsbereich,
- Blutungsneigung,
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen,
- nicht vaskularisierte Knochennekrose,
- Sehnenruptur,
- Charcot-Gelenk,
- Periartikuläre Kalzifikation,
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Die intraartikuläre Injektion ist außerdem kontraindiziert bei:

- trockenen oder nicht aktivierten Arthrosen,
- Periarthropathien ohne entzündlichen Anteil,
- Weichteilerkrankungen,
- trotz mehrfacher Injektion rezidivierendem Erguss,
- instabilen Gelenken (z. B. Hüftgelenk besonders bei Coxa valga oder Genu varum).

Infiltration ist kontraindiziert bei:

- Injektionen im Bereich infizierter Haut,
- Injektionen nahe von oder durch Psoriasis herde,
- hämorrhagischer Diathese,
- schweren Allgemeininfektionen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Nebennierenrinden (NNR)-Insuffizienz, die durch eine Glucocorticoidtherapie be-

dingt 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 Dexabene 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.

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

- akute Virusinfektionen (Varizellen, Herpes zoster, Herpes simplex, Keratitis herpetica)
- HBsAG-positive chronisch-aktive Hepatitis
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen
- systemische Mykosen und Parasitosen (z. B. Nematoden)
- Poliomyelitis
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- akute und chronische bakterielle Infektionen
- bei Tuberkulose in der Anamnese (cave Reaktivierung!) – Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz

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

Die 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.

Vorsicht bei Knie- oder Hüftarthrosen älterer und übergewichtiger Patienten!

Das Risiko einer Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei Patienten, die gleichzeitig mit Chinolonen oder Fluorchinolonen behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Chinolonen oder Fluorchinolonen sollte daher vermieden werden.

Die intramuskuläre Applikation von Glucocorticoiden sollte wie nachfolgend nur noch unter zwingenden medizinischen Gründen erfolgen:

- Lokale Unverträglichkeiten und Defekte (Fettgewebs- und Muskelatrophie) sind möglich
- Unsicherheit der Dosierung: initial Dosisüberschuss, später ungenügende Wirkung
- Diskrepanz zwischen Dauer des erwünschten therapeutischen Effekts und der Hemmwirkung auf die Hypothalamus – Hypophysen – NNR – Achse

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

- Magen-Darm-Ulzera
- schwerer Osteoporose
- schwer einstellbarer Hypertonie
- schwer einstellbarem Diabetes mellitus
- psychiatrischen Erkrankungen (auch amnestisch)
- Eng- und Weitwinkelglaukom
- Hornhautulcerationen und Hornhautverletzungen

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

- schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation
- Divertikulitis
- Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ)

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

Wegen der blutzuckererhöhenden Wirkung der Corticosteroide soll die Stoffwechsellage von Diabetikern sorgfältig kontrolliert werden. Während der Anwendung von Dexabene ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen.

Während der Behandlung mit Dexabene 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.

Die Behandlung mit Dexabene kann die Symptomatik einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion verschleiern und somit die Diagnostik erschweren.

Eine langdauernde Anwendung auch geringer Mengen von Dexamethason führt zu einem erhöhten Infektionsrisiko auch durch solche Mikroorganismen, die ansonsten selten Infektionen verursachen (sog. opportunistische Infektionen).

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

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

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

genügender Eiweiß- und Calciumzufuhr, starkem Rauchen, übermäßigem Alkoholkonsum, 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: Exacerbation 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 immunsupprimierte Jugendliche und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit Dexabene Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Die Anwendung von Dexabene kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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.

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.

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.

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren sollte die Indikation aufgrund der wachstumshemmenden Wirkung von Glucocorticoiden streng gestellt und das Längenwachstum bei Glucocorticoid Langzeittherapie regel-

mäßig kontrolliert werden. Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern bis 12 Jahre nicht angewendet werden.

Frühgeborene

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

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).

Dexabene 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 Glucocorticoidwirkung kann verstärkt werden.

Antacida: Bei gleichzeitiger Gabe von Aluminium- oder Magnesiumhydroxid kann es bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu einer Reduktion der Bioverfügbarkeit von Glucocorticoiden kommen.

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate und Primidon: Die Glucocorticoidwirkung kann vermindert werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren wie Ketoconazol und Itraconazol: Die Glucocorticoidwirkung kann verstärkt werden. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen 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 Antikoagulanzenwirkung kann abgeschwächt oder verstärkt werden. Eine Dosisanpassung des Antiko-

agulanzen kann bei gleichzeitiger Anwendung notwendig sein.

Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika, Salicylate und Indometacin: Die Gefahr von Magen-Darm-Blutungen wird erhöht.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien: Die Muskelrelaxation kann länger anhalten.

Atropin, andere Anticholinergika: Zusätzliche Augen-Innendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Glucocorticoiden sind möglich.

Praziquantel: Durch Glucocorticoide 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.

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

Einfluss auf Untersuchungsmethoden: Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Propylenglycol-haltige Injektionslösungen dürfen wegen einer möglichen Embryotoxizität dieses Lösungsvermittlers während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Bei einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Feten nicht auszuschließen. Dexamethason führte im Tierexperiment zur Ausbildung von Gaumenspalten (siehe Abschnitt 5.3). 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

Glucocorticoide gehen in die Muttermilch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden. Trotzdem sollte die Indikation in der Stillzeit streng gestellt werden. Sind aus Krankheitsgründen höhere Dosen erforderlich, sollte abgestellt werden.

Fertilität

Über den Einfluss von Dexabene auf die Humanfertilität liegen keine Daten vor.

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

Dexabene hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bisher liegen keine Hinweise vor, dass Dexabene die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt, gleiches gilt auch für Arbeiten ohne sicheren Halt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei kurzfristiger Anwendung ist die Gefahr für unerwünschte Nebenwirkungen gering. Eine Ausnahme stellt die hochdosierte i. v. Behandlung mit Dexamethason dar, bei der auch bei kurzfristiger Gabe mit dem Auftreten von Infektionen gerechnet werden muss. Bei längerer Anwendung insbesondere hoher Dosen jedoch sind Nebenwirkungen in unterschiedlicher Ausprägung regelmäßig zu erwarten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1 000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10 000 bis < 1/1 000
Sehr selten	< 1/10 000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle auf Seite 4

Perforation des Darmes ist besonders bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung zu beachten.

Nebennierenrindeninsuffizienz und -atrophie ist besonders bei Stresssituationen, z. B. chirurgischen Eingriffen, zu beachten.

Bei Prädiabetikern kann sich unter der Glucocorticoid-Therapie die Stoffwechsellage verschlechtern. Falls Anhaltspunkte dafür vorliegen, sollte ein Glukosetoleranztest durchgeführt werden.

Unter Behandlung mit Glucocorticoiden kann es zu einer verminderten Jodaufnahme in die Schilddrüse kommen (Radiojodtest!).

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

Lokale Anwendung

Lokale Reizungen und Unverträglichkeitserscheinungen sind möglich (Hitzegefühl, länger anhaltende Schmerzen). 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.

Bei versehentlicher Injektion in Sehnen kann es zu Sehnenrupturen kommen. Bei versehentlicher Injektion in das subkutane Fettgewebe können lokale Atrophien auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Organklassensystem	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention	
	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektionsanfälligkeit erhöht
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyzythämie
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion (akute, allergische Reaktion bis hin zum Schock)	allergische Reaktion, Maskierung von Infektionen, Exazerbation latenter Infektionen
Endokrine Erkrankungen		Cushing Syndrom, Nebennierenrindeninsuffizienz, Nebennierenrindenatrophie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Natriumretention, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, hypokaliämische Alkalose, Appetitsteigerung, Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Gewichtszunahme, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: Rhythmusstörungen)
Psychiatrische Erkrankungen		psychisches Ungleichgewicht (wie z. B. Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Antriebssteigerung, Psychosen), Schlafstörung
Erkrankungen des Nervensystems		Brennen, Überempfindlichkeit der Haut, Konvulsion, Pseudotumor cerebri (insb. bei Kindern), Schwindel, Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, Manifestation einer latenten Epilepsie, Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie
Augenerkrankungen		hinterer subkapsulärer Katarakt, erhöhter Augeninnendruck, Glaukom, Exophthalmus, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, Chorioretinopathie, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
Herzkrankungen		Herzinsuffizienz, hypertrophe Kardiomyopathie bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen		Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, Hypertonie, Hitzegefühl, Vaskulitis (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Magenbeschwerden, Übelkeit, Ösophagusulkus, Magen-Darm-Ulcera (mit/ohne Perforation), gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis, Meteorismus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Teleangiektasien, erhöhte Kapillarfragilität, Petechien, Ekchymose, Erythem, Hautatrophie, rosazea-artige (periorale) Dermatitis, Urtikaria, Angioödem, Änderungen der Hautpigmentierung, Steroid-Akne, Hypertrichose, Hautstriae, Pruritus, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelschwäche, Myopathie, Muskelatrophie, Osteoporose, aseptische Knochennekrose (Femur- und Humeruskopf), Wachstumshemmung bei Kindern und Jugendlichen, Arthropathie (Charcot-ähnlich)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Menstruationsstörung, Erektionsstörung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Arzneimittelunverträglichkeit, Wundheilung verzögert, Atrophie, steriler Abszess an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Applikationsstelle, Reizung an der Applikationsstelle, Ödem
Untersuchungen		Hauttest negativ, Kohlehydrat-Toleranz vermindert, Jodaufnahme vermindert, Stickstoffbilanz negativ, Gewichtszunahme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Fraktur langer Knochen, Sehnenriss

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.

Ein Antidot für Dexabene ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide zur systemischen Anwendung, Rein, Glucocorticoide: Dexamethason, ATC-Code: H02AB02

Wirkmechanismus

Dexamethason ist ein monofluoriertes Glucocorticoid mit ausgeprägten antiallergi-

schen, antiphlogistischen und membran-stabilisierenden Eigenschaften sowie Wirkungen auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fett-Stoffwechsel.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Dexamethason wird dosisabhängig an Plasma-Albumine gebunden.

Verteilung

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.

Biotransformation

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.

Elimination

Die (Serum)-Eliminationshalbwertszeit von Dexamethason beträgt beim Erwachsenen im Mittel ca. 250 Min. (+ 80 Min.). Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil renal in Form des freien Dexamethason-Alkohols. Zum Teil erfolgt 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. 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 Potential

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

Propylenglycol, Natriumedetat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen mit:

- 1 Ampulle N 1
- 3 Ampullen N 2
- 10 Ampullen N 3
- 50 Ampullen
- 50 Ampullen (AP)
- 100 Ampullen (2 × 50)
- 100 Ampullen (AP 2 × 50)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nach Anbruch sofort verwenden. Restmengen sind zu verwerfen.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Pharma GmbH
Eberhard-Finckh-Str. 55
89075 Ulm

Telefon: (0731) 7047-0
Fax: (0731) 7047-297
24 Stunden-Telefondienst für Notfälle:
(0731) 440 11

8. ZULASSUNGSNUMMER

4965.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Dezember 1984
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
30. November 2001

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt