

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexamethason GALEN 4 mg/ml
Lösung zu Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung enthält 5,263 mg Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (entsprechend 4 mg Dexamethason)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung enthält 98 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E420), 90 mg Propylenglycol (E1520), 275 mg Maltitol Lösung (E965), 3,3 mg Natrium und 0,22 mg Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit Geruch nach Minze.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung zum Einnehmen wird angewendet bei:

Infektionen und parasitären

Erkrankungen:

Tuberkulöse Meningitis (nur bei gleichzeitiger antiinfektiöser Therapie)

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):

- Palliativtherapie neoplastischer Erkrankungen
- Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata.
- Behandlung eines symptomatischen Multiplen Myeloms, einer akuten lymphatischen/lymphoblastischen Leukämie, eines Hodgkin-Lymphoms und eines Non-Hodgkin-Lymphoms zusammen mit anderen Arzneimitteln

Erkrankungen des Blutes und des

Lymphsystems:

Idiopathische thrombozytopenische Purpura bei Erwachsenen

Erkrankungen des Immunsystems:

Initiale Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie z.B. systemischer Lupus erythematodes

Endokrine Erkrankungen:

Diagnostischer Test bei Überfunktion der Nebennierenrinde (Dexamethason-Hemmtest)

Erkrankungen des Nervensystems:

Hirndödem (nur bei computertomographisch nachgewiesener Hirndruck-

symptomatik), ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe oder Hirnabszess

Gefäßerkrankungen:

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

Erkrankungen der Atemwege,

des Brustraums und Mediastinums:

- Akuter Asthmaanfall, wenn ein orales Corticoid geeignet ist
- Krupp

Erkrankungen der Haut und des

Unterhautgewebes:

Anfangsbehandlung ausgedehnter akuter, schwerer, auf Glucocorticoide ansprechender Hautkrankheiten wie Erythrodermie, Pemphigus vulgaris

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

- 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)
- Myositis

Chirurgische und medizinische

Eingriffe:

Prävention und Behandlung von postoperativem Erbrechen im Rahmen einer antiemetischen Behandlung

Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung 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

Dosierung

Erwachsene

Allgemeine Hinweise:

Die Dosierung sollte bis zum individuellen Ansprechen des Patienten auf die Therapie und in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung titriert werden. Die niedrigste Dosis, die noch zu einem Ansprechen des Patienten führt, sollte verwendet werden, um das Risiko von Nebenwirkungen zu minimieren (siehe Abschnitt 4.8 »Nebenwirkungen«).

Die Initialdosis variiert von 0,5–9 mg (0,125 ml – 2,25 ml) pro Tag in Abhängigkeit von der behandelten Erkrankung. Bei sehr schweren Erkrankungen können Dosierungen von mehr als 9 mg benötigt werden. In Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten, sollte die Initialdosis erhalten oder angepasst werden. Die Gabe von einer Dosis am

Abend, was zu einer Linderung der Morgensteifigkeit führt, sowie die Aufteilung der Tagesdosis über den Tag gehen mit einer stärkeren Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse einher. Falls nach einem angemessenen Zeitraum kein befriedigendes klinisches Ansprechen des Patienten zu beobachten ist, sollte die Therapie mit Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung abgebrochen werden und eine alternative Therapie begonnen werden.

Wenn das Ansprechen des Patienten auf die Initialdosis günstig ist, sollte die Erhaltungsdosis bestimmt werden, indem die Dosis schrittweise auf die niedrigste Dosis gesenkt wird, die erforderlich ist, um ein angemessenes klinisches Ansprechen aufrechtzuerhalten. Die Erhaltungsdosis sollte vorzugsweise 1,5 mg (0,375 ml) Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung pro Tag nicht überschreiten.

Die Patienten sollten auf Anzeichen überwacht werden, die eine Dosisanpassung erfordern könnten. Dies können Veränderungen des klinischen Status sein, die aus Remissionen oder Exazerbationen der Krankheit, individuellem Ansprechen auf Medikamente und Auswirkungen von Stress (z.B. Operation, Infektion, Trauma) resultieren. Bei Stress kann es erforderlich sein, die Dosierung vorübergehend zu erhöhen.

Wenn das Arzneimittel nach mehr als einigen Behandlungstagen abgesetzt werden soll, sollte die Dosis schrittweise reduziert werden.

Die folgenden Dosis-Äquivalente (Milligramm zu Milligramm) erleichtern die Umstellung von anderen Glucocorticoiden auf Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung: Dexamethason ist ungefähr äquivalent zu Betamethason, 4- bis 6-mal stärker als Methylprednisolon und Triamcinolon, 6- bis 8-mal stärker als Prednison und Prednisolon, 25- bis 30-mal stärker als Hydrocortison und etwa 35-mal stärker als Cortison.

Zur Behandlung von COVID-19

Erwachsene Patienten erhalten einmal täglich 6 mg intravenös oder oral über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen.

Langzeitbehandlung

Bei der Langzeitbehandlung von verschiedenen Erkrankungen sollte die Glucocorticoidbehandlung nach der Initial-Therapie mit Dexamethason auf Prednison/Prednisolon umgestellt werden, um die Unterdrückung der Funktion der Nebennierenrinde zu verringern.

Erhöhter Hirndruck

Zur Initial-Therapie wird üblicherweise eine Injektion gegeben. Sofern eine Erhaltungstherapie erforderlich ist, sollte so schnell wie möglich auf Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung

Dexamethason GALEN® 4 mg/ml

GALEN

gewechselt werden. Zur palliativen Behandlung von Patienten mit rezidivierenden oder inoperablen Hirntumoren sollte die Erhaltungsdosis individuell berechnet werden. Eine Dosierung von 2 mg zwei- oder dreimal täglich kann wirksam sein. Es sollte immer die kleinste Dosis verwendet werden, die zur Kontrolle der Symptome erforderlich ist.

Dexamethason-Hemmttest

1. Diagnose des Cushing-Syndroms:

2 mg (0,5 ml) Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung werden um 23 Uhr eingenommen. Am nächsten Morgen um 8 Uhr wird die Blutentnahme zur Plasma-Cortisolbestimmung durchgeführt.

Wenn eine höhere Genauigkeit erforderlich ist, sollten 0,5 mg (0,125 ml) Dexamethason GALEN 4 mg/ml über 48 Stunden alle 6 Stunden verabreicht werden. Am dritten Morgen sollte um 8 Uhr die Blutentnahme zur Plasma-Cortisolbestimmung erfolgen.

Zur Bestimmung der 17-Hydroxycorticosteroid-Ausscheidung sollte 24 Stunden Sammelurin verwendet werden.

2. Differentialdiagnose zur Unterscheidung eines hypophysären Cushing-Syndroms von anderen Ursachen:

2 mg (0,5 ml) Dexamethason GALEN 4 mg/ml sollten über 48 Stunden alle 6 Stunden verabreicht werden. Am dritten Morgen sollte um 8 Uhr die Blutentnahme zur Plasma-Cortisolbestimmung erfolgen.

Zur Bestimmung der 17-Hydroxycorticosteroid-Ausscheidung sollte 24 Stunden Sammelurin verwendet werden.

Pädiatrische Patienten

Es sollte jeden zweiten Tag eine Einzeldosis eingenommen werden, um die Wachstumsverzögerung zu verringern und die Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse zu minimieren.

Die Ausscheidung von Dexamethason ist bei Kindern und Erwachsenen ungefähr gleich, wenn die Dosierung an die Körperoberfläche angepasst wird. Die Dosierung sollte unter Berücksichtigung möglicher Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung sowie auf Anzeichen einer Nebennierenrinden-Suppression geplant werden.

Zur Behandlung von COVID-19

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

Bei der Behandlung älterer Patienten, insbesondere bei der Langzeitbehandlung, sollte berücksichtigt werden, dass die häufigen Nebenwirkungen von Corticosteroiden im Alter schwerer verlaufen können.

Bei der COVID-19 Behandlung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung des Dexamethasons bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz ist nicht erforderlich.

Bei der COVID-19 Behandlung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung von Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung

Zum Einnehmen

Dieses Arzneimittel enthält eine skalierte 3 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und einen Steckadapter für die Applikationsspritze/Flasche. Jeder Skalierungsschritt entspricht 0,125 ml Lösung zum Einnehmen.

Zur Reinigung der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen wird der Kolben vollständig aus dem Zylinder entnommen.

Zylinder und Kolben können mit warmem Wasser (mindestens 20 ml) abgespült und dann getrocknet werden. Waschen Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen nicht im Geschirrspüler.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Dexamethason oder einen der in Abschnitt 6.1 gelisteten sonstigen Bestandteile
- Systemische Infektionen, es sei denn, es wird eine geeignete antiinfektive Therapie angewendet
- Systemische Mykosen
- Infektionen mit tropischen Würmern

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum gegeben wird und die Tagesdosis als einzelne Dosis am Morgen oder, wann immer möglich, als einzelne Dosis am Morgen jeden zweiten Tages verabreicht wird. Eine regelmäßige Überwachung des Patienten ist erforderlich, um die Dosis entsprechend der Krankheitsaktivität anzupassen. Wenn eine Dosisreduktion möglich ist, sollte die Reduktion schrittweise erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 »Dosierung und Art der Anwendung«).

Systemische Corticosteroide sollten nicht bei Patienten abgesetzt werden, die bereits aus anderen Gründen mit

systemischen (oralen) Corticosteroiden behandelt werden (z.B. Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung), die aber keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen.

Nebennierenrindeninsuffizienz

Eine Nebennierenrinden (NNR)-Insuffizienz, die durch eine Glucocorticoidtherapie bedingt ist, kann, abhängig von der Dosis und Therapie-dauer, noch mehrere Monate und in Einzelfällen länger als ein Jahr nach Absetzen der Therapie anhalten. Das Absetzen der Corticosteroide nach einer längeren Behandlungsdauer sollte schrittweise, mit einer Reduktion der Dosis über Wochen oder Monate in Abhängigkeit von der Initial-Dosis und der Behandlungsdauer, erfolgen, um eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz zu verhindern. Die Therapie von Patienten, die eine höhere Dosierung als die physiologische Dosis von systemischen Corticoiden (ca. 1 mg Dexamethason) für mehr als 3 Wochen erhalten haben, sollte nicht abrupt beendet werden.

Wie eine Dosisreduktion durchgeführt werden sollte, hängt von der Wahrscheinlichkeit ab, ob die Krankheit bei einer Dosisreduktion der systemischen Corticosteroide wieder auftritt. Während des Absetzens kann eine klinische Überwachung der Krankheitsaktivität erforderlich sein.

Wenn ein Rückfall der Erkrankung nach Absetzen der systemischen Corticosteroide unwahrscheinlich ist, aber Unsicherheit über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HHN)-Suppression besteht, kann die Dosis der systemischen Corticosteroide schnell auf physiologische Dosen reduziert werden. Sobald eine Tagesdosis von 1 mg Dexamethason erreicht ist, sollte die Dosisreduktion langsamer erfolgen, damit sich die HHN-Achse erholen kann.

Ein plötzliches Absetzen einer systemischen Therapie mit Corticosteroiden, die bis zu 3 Wochen durchgeführt wurde, ist möglich, wenn ein Wiederaufflammen der Erkrankung unwahrscheinlich ist.

Bei den meisten Patienten ist es unwahrscheinlich, dass ein plötzliches Absetzen von Dosierungen von bis zu 6 mg Dexamethason täglich über 3 Wochen zu einer klinisch relevanten Suppression der HHN-Achse führt.

Bei den folgenden Patientengruppen sollte auch nach einer Behandlungsdauer von bis zu 3 Wochen ein schrittweises Absetzen der systemischen Corticosteroidtherapie erwogen werden:

- Patienten, die wiederholt systemische Corticosteroide erhalten haben, insbesondere wenn sie länger als 3 Wochen eingenommen wurden

- wenn eine kurzzeitige Behandlung innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer Langzeittherapie (Monate oder Jahre) verschrieben wurde
- Patienten, die aus anderen Gründen, als einer exogenen Therapie mit Corticosteroiden, eine Nebennierenrindeninsuffizienz haben können
- Patienten, die systemische Corticosteroide in einer Dosierung von mehr als 6 mg Dexamethason täglich erhalten
- Patienten, die wiederholt abends Dosen eingenommen haben

Bedingungen, die besondere Aufmerksamkeit erfordern

Eine Therapie mit Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung sollte nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektöser Therapie durchgeführt werden bei folgenden Erkrankungen:

- akute Virusinfektionen (Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Ke-ratitis 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

Zusätzlich sollte eine Therapie mit Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung nur unter strenger Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei:

- Magen-Darm-Ulzera (die gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) könnte in Betracht gezogen werden)
- schwerer Osteoporose
- schwer einstellbarer Hypertonie
- schwer einstellbarem Diabetes mellitus
- psychiatrischen Erkrankungen (auch anamnestisch)
- Eng- und Weitwinkelglaukom
- Hornhautulcerationen und Hornhautverletzungen
- schwerer Herzinsuffizienz

Anaphylaktische Reaktionen

Schwere anaphylaktische Reaktionen können auftreten.

Tendinitis

Das Risiko von Sehnenentzündungen und Sehnenriss ist bei Patienten, die gleichzeitig mit Glucocorticoiden und Fluorchinolonen behandelt werden, erhöht.

Myasthenia gravis

Eine vorbestehende Myasthenia gravis kann sich zu Beginn der Behandlung mit Dexamethason verschlechtern.

Hirnödem oder erhöhter Hirndruck

Corticosteroide sollten nicht in Verbindung mit einer Kopfverletzung angewendet werden, da sie wahrscheinlich nicht von Nutzen sein werden oder sogar Schäden anrichten können.

Darmperforation

Wegen der Gefahr einer Darmperforation darf Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung 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 gastrointestinaler Perforation können bei Patienten, die hohe Dosen von Glucocorticoiden erhalten, fehlen.

Interkurrente Erkrankungen und Stress

Kommt es während der Langzeitbehandlung zu besonderen körperlichen Stresssituationen (Unfall, Operation, u.a.), kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden. Wenn die Corticosteroide nach einer Langzeitbehandlung abgesetzt wurden, kann eine vorübergehende Wiederaufnahme der Therapie notwendig sein.

Patienten, die unter Stress stehen, benötigen möglicherweise vor, während und nach der Stresssituation erhöhte Dosen von Corticosteroiden.

Während der Behandlung mit Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung bei bestimmten körperlichen Belastungszuständen (Trauma, Operation, Geburt usw.) kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden. Auch bei länger andauernder Nebennierenrindeninsuffizienz nach Therapieende kann in körperlich belastenden Situationen die Gabe von Glucocorticoiden erforderlich sein. Eine akute therapieinduzierte Nebennierenrindeninsuffizienz kann durch langsame Dosisreduktion bis zu einem geplanten Therapieende minimiert werden.

Anti-inflammatorische/immunsuppressive Effekte, Infektionen

Corticosteroide können systemische Pilzinfektionen verschlimmern und sollten nicht angewendet werden, es sei denn, sie werden zur Kontrolle der Arzneimittelreaktionen auf Amphotericin benötigt. Es gibt auch Berichte, in denen die gleichzeitige Anwendung von Amphotericin und Hydrocortison zu einer Herzvergrößerung und Herzinsuffizienz führte.

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen ist bei Personen, die immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden erhalten, kontraindiziert. Wenn inaktivierte virale oder bakterielle Impfstoffe an Personen verabreicht werden, die immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden erhalten, wird

die erwartete Serumantikörperantwort möglicherweise nicht erreicht.

Die Unterdrückung der Entzündungsreaktion und der Immunfunktion erhöht die Anfälligkeit für Infektionen und die Schwere der Infektion. Das klinische Erscheinungsbild kann atypisch sein. Schwere Infektionen wie Septikämie und Tuberkulose können maskiert werden und ein fortgeschrittenes Stadium erreichen, bevor sie erkannt werden.

Bei Bedarf sollte eine Glucocorticoidtherapie durch eine geeignete antimikrobielle Therapie begleitet werden, z. B. bei Tuberkulose und Virus- bzw. Pilzinfektionen des Auges.

Die Behandlung mit Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung kann die Symptomatik einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion verschleiern und somit die Diagnostik erschweren. Bei Patienten, die Corticosteroide einnehmen, kann es zu einer verminderten Widerstandsfähigkeit gegen die Infektion kommen und eine Lokalisierung der Infektion unmöglich sein.

Windpocken sind eine besondere Gefahr, da diese normalerweise leichte Erkrankung bei immunsupprimierten Patienten tödlich verlaufen kann. Patienten (oder Eltern von Kindern) ohne eindeutige Windpocken-Anamnese sollte geraten werden, einen engen persönlichen Kontakt mit Windpocken oder Herpes Zoster zu vermeiden. Im Fall eines Kontaktes sollte dringend ein Arzt aufgesucht werden. Eine passive Immunisierung mit Varizellen/Zoster-Immunglobulin (VZIG) ist im Fall einer Exposition bei nicht-immunen Patienten erforderlich, die systemische Corticosteroide einnehmen oder diese innerhalb der letzten drei Monate eingenommen haben; dies sollte innerhalb von zehn Tagen nach der Exposition gegenüber Windpocken gegeben werden. *Wenn die Diagnose Windpocken bestätigt wird, erfordert die Krankheit eine fachärztliche Versorgung und eine dringende Behandlung. Corticosteroide sollten nicht abgesetzt werden und die Dosis muss möglicherweise erhöht werden.*

Masern können bei immunsupprimierten Patienten einen schwerwiegenden oder sogar tödlichen Verlauf haben. Eine Exposition mit Masern sollte bei solchen Kindern oder Erwachsenen vermieden werden. Im Fall einer Exposition kann eine Prophylaxe mit intramuskulär gepooltem Immunglobulin (IG) angezeigt sein. Patienten sollten nach einer Exposition unverzüglich ärztlichen Rat einholen.

Corticosteroide können eine latente Amöbiasis oder Strongyloidiasis aktivieren oder eine aktive Erkrankung verschlimmern. Eine latente Erkrankung kann aktiviert werden oder es kann eine interkurrente Infektionen

Dexamethason GALEN® 4 mg/ml

GALEN

ausgelöst werden durch pathogene Krankheitserreger, einschließlich solcher, die durch *Amöben*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Mycobacterium*, *Naocardia*, *Pneumocystis* oder *Toxoplasma* verursacht werden. Es wird empfohlen, diese vor Beginn einer Corticosteroidtherapie auszuschließen, insbesondere bei Patienten, die sich in den Tropen aufgehalten haben oder bei Patienten mit ungeklärtem Durchfall. Ein Bericht zeigt, dass die Anwendung von Corticosteroiden bei zerebraler Malaria mit einem verlängerten Koma und einer erhöhten Inzidenz von Pneumonien und Magen-Darm-Blutungen verbunden ist und daher Corticosteroide bei zerebraler Malaria nicht angewendet werden sollten.

Psychiatrische Reaktionen

Patienten und/oder Pfleger sollten darauf hingewiesen werden, dass bei systemischen Steroiden möglicherweise schwere psychiatrische Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Die Symptome treten typischerweise innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Das Risiko kann bei hohen Dosen/systemischer Exposition höher sein (siehe auch Abschnitt 4.5: pharmakokinetische Wechselwirkungen, die das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen können), wobei die Höhe der Dosierung keine Vorhersage über den Beginn, die Art, Schwere oder Dauer der Reaktionen erlaubt. Nach Reduktion der Dosis oder Absetzen verschwinden die meisten Symptome wieder, wobei eine spezifische Behandlung erforderlich sein kann.

Patienten/Pfleger sollten ermutigt werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn besorgniserregende psychologische Symptome auftreten, insbesondere bei Verdacht auf depressive Verstimmungen oder Suizidgedanken. Patienten/Pfleger sollten auch auf mögliche psychiatrische Störungen achten, die entweder während oder unmittelbar nach dem Ausschleichen/Absetzen der systemischen Steroide auftreten können, obwohl solche Reaktionen selten berichtet wurden.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung systemischer Corticosteroide bei Patienten mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren affektiven Störungen bei sich selbst oder bei ihren Verwandten ersten Grades in Betracht gezogen wird. Dazu gehören depressive oder manisch-depressive Erkrankungen und frühere Steroidpsychosen.

Sehstörungen

Eine längere Einnahme von Corticosteroiden kann zu subkapsulärem Katarakt, Glaukom mit möglicher Schädigung der Sehnerven und Chorioretinopathie, die zu Sehstörungen einschließlich Sehverlust führen kann, führen. Weiterhin kann die Entstehung sekundärer Augeninfektionen durch

Pilze oder Viren verstärkt werden. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit Glaukom (oder Glaukom in der Familienanamnese) sowie bei der Behandlung von Patienten mit okularem Herpes simplex wegen einer möglichen Hornhautperforation geboten.

Elektrolythaushalt

Durchschnittliche und hohe Dosen von Hydrocortison oder Cortison können zu einem Blutdruckanstieg, Salz- und Wasserretention und zu einer erhöhten Kaliumausscheidung führen; allerdings treten diese Effekte bei den synthetischen Derivaten mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit auf, außer wenn hohe Dosen angewendet werden. Bei einer Corticosteroidtherapie können eine Salzrestriktion und eine Supplementierung mit Kalium erforderlich sein. Alle Corticosteroide erhöhen die Calciumausscheidung.

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Bluthochdruck und kongestiver Herzinsuffizienz geboten.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Während der Behandlung mit Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung 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 Dexamethason-Dosen kann eine Bradykardie auftreten.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Corticosteroiden bei Patienten, die kürzlich einen Myokardinfarkt erlitten haben, da von Myokardrupturen berichtet wurde.

Sonstige Vorsichtsmaßnahmen

Während der Anwendung von Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen.

Corticosteroide sollten bei Patienten mit Migräne mit Vorsicht angewendet werden, da Corticosteroide eine Flüssigkeitsretention verursachen können.

Nach Anwendung von systemischen Corticosteroiden wurden Phäochromozytom-Krisen berichtet, die tödlich verlaufen können. Corticosteroide sollten daher Patienten mit vermutetem oder identifiziertem Phäochromozytom nur nach einer angemessenen Risiko-Nutzen-Abwägung verabreicht werden.

Bei einer langdauernden Therapie mit Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt.

Bei hohen Dosen ist auf eine ausreichende Calciumzufuhr und auf eine Natriumrestriktion 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, 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 Kinder und immunsupprimierte Patienten ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion sind gefährdet. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden

Entzugssymptome

Das Absetzen von Corticosteroiden nach längerer Therapie kann zu Entzugssymptomen wie Fieber, Myalgie, Arthralgie und Unwohlsein führen. Dies kann bei Patienten auch ohne Anzeichen einer Nebenniereninsuffizienz auftreten.

Frühgeborene

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

Kinder und Jugendliche

Corticosteroide verursachen eine dosisabhängige Wachstumshemmung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter, die irreversibel sein kann. Bei Kindern sollte die Indikation daher streng gestellt und das Längenwachstum bei Langzeittherapie mit Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung regelmäßig kontrolliert werden.

Ältere Menschen

Die unerwünschten Wirkungen der systemischen Corticosteroide können im Alter besonders schwerwiegende Folgen haben, insbesondere Osteoporose, Hypertonie, Hypokaliämie, Diabetes, Anfälligkeit gegenüber Infektionen und Hautatrophie. Zur Vermeidung lebensbedrohlicher Reaktionen ist eine enge klinische Überwachung erforderlich.

Beeinflussung von diagnostischen Tests

Glucocorticoide können die Hautreaktionen auf Allergietests unterdrücken. Darüber hinaus können sie den Nitroblau-Tetrazolium-Test für bakterielle Infektionen beeinträchtigen und falsch-negative Ergebnisse verursachen.

Dopinghinweis

Die Anwendung von Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Corticoid-Ausweis

Patienten sollten einen Corticoid-Ausweis bei sich tragen, der klare Hinweise auf die Vorsichtsmaßnahmen zur Verminderung des Risikos sowie Informationen über den verordnenden Arzt, das Arzneimittel, die Dosierung sowie Dauer der Behandlung enthält.

Warnhinweise zu den sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält 98 mg Sorbitol pro ml. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten.

Dieses Arzneimittel enthält 90 mg Propylenglycol pro ml.

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

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

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

Dieses Arzneimittel enthält Maltitol-Lösung. Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 2,25 ml, d. h., es ist nahezu »natriumfrei«.

Dieses Arzneimittel enthält 0,22 mg Alkohol (Ethanol) pro ml. Die Menge an Alkohol in 1 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 0,006 ml Bier oder 0,002 ml Wein.

Die geringe Menge an Alkohol in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dexamethason*

Dexamethason wird über das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Die gleichzeitige Verabreichung von Dexamethason mit Induktoren des CYP3A4, wie z. B. Phenytoin, Barbiturate, Ephedrin, Rifabutin, Carbamazepin und Rifampicin kann zu verringerten Plasmakonzentrationen von Dexamethason führen, weshalb die Dosis erhöht werden muss. Die gleichzeitige Verabreichung von Inhibitoren des CYP3A4, wie z. B. Ketoconazol, Ritonavir und Erythromycin kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Dexamethason führen.

Diese Wechselwirkungen können auch den Dexamethason-Hemmtest beeinflussen. Die Ergebnisse sind daher bei der gleichzeitigen Verabreichung von Substanzen, die den Dexamethason-Stoffwechsel beeinflussen, mit Vorsicht zu beurteilen.

Ketoconazol kann möglicherweise nicht nur die Plasmakonzentration von Dexamethason durch Hemmung von CYP3A4 erhöhen, sondern auch die adrenale Corticosteroidsynthese unterdrücken und dadurch eine Nebennierenrindeninsuffizienz bei Absetzen der Corticosteroid-Behandlung verursachen.

Ephedrin kann den Metabolismus der Corticosteroide beschleunigen, was zu verminderten Plasmaspiegeln führen kann. Eine Erhöhung der Corticosteroiddosis kann notwendig sein.

Falsch-negative Ergebnisse beim Dexamethason-Hemmtest wurden bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Indometacin eingenommen haben.

Antibiotika: Es wurde berichtet, dass Makrolidantibiotika zu einer verringerten Corticosteroid-Clearance führen können.

Cholinesterasehemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Cholinesterasehemmern und Corticosteroiden kann eine schwerwiegende Muskelschwäche bei Patienten mit Myasthenia gravis verursachen. Wenn möglich, sollten Cholinesterasehemmer spätestens 24 Stunden vor Beginn der Corticosteroidtherapie abgesetzt werden.

Colestyramin: Colestyramin kann die Resorption von Dexamethason vermindern.

Östrogene, einschließlich oraler Kontrazeptiva: Östrogene können die hepatische Metabolisierung bestimmter Corticosteroide hemmen und dadurch deren Wirkung verstärken.

Aminoglutethimid kann den Abbau von Dexamethason beschleunigen und die Wirksamkeit von Dexamethason verringern. Gegebenenfalls muss die Dexamethason-Dosierung angepasst werden.

Topisch angewendete Magen-Darm-Präparate, Antazida, Aktivkohle: Eine verminderte Glucocorticoid-Resorption wurde bei Prednisolon und Dexamethason beschrieben. Deshalb sollte die Einnahme von Glucocorticoiden und topisch angewendeten Magen-Darm-Präparaten, Antazida oder Aktivkohle zeitlich versetzt erfolgen (Zeitabstand mindestens 2 Stunden).

Wirkungen von Dexamethason auf andere Arzneimittel

Dexamethason ist ein mäßiger Induktor des CYP3A4. Die gleichzeitige Verabreichung von Dexamethason mit Substanzen die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, kann zu einer erhöhten Clearance und zu verminderten Plasmakonzentrationen dieser Substanzen führen.

Die renale Clearance von Salicylaten wird durch Corticosteroide erhöht. Deshalb sollte die Dosierung der Salicylate verringert werden, sobald das Steroid abgesetzt wird.

Die erwünschte Wirkung von Antidiabetika (einschließlich Insulin), Antihypertensiva und Diuretika wird durch Corticosteroide antagonisiert.

Die hypokaliämische Wirkung von Acetazolamid, Schleifendiuretika, Thiaziddiuretika, Amphotericin B Injektionen, Kaliuretika, (Glucomineralo-) Corticosteroiden, Tetracosactid und Carbenoxolon wird verstärkt. Die Hypokaliämie begünstigt Herzrhythmusstörungen, insbesondere »Torsade de Pointes«, und erhöht die Toxizität von Herzglykosiden. Vor Beginn der Corticosteroid-Behandlung sollte die Hypokaliämie korrigiert werden. Des Weiteren liegen Fallberichte vor, in denen die gleichzeitige Verwendung von Amphotericin B und Hydrocortison zu einer Herzvergrößerung und einer Herzinsuffizienz führte.

Ulkuetherapeutika: Carbenoxolon erhöht das Risiko einer Hypokaliämie.

Chloroquin, Hydroxychloroquin und Mefloquin: Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Myopathien und Kardiomyopathien.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von ACE-Inhibitoren besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Blutbildveränderungen.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertensiva kann durch Corticosteroide beeinträchtigt werden. Die

Dexamethason GALEN® 4 mg/ml

GALEN

Dosierung der Antihypertensiva muss gegebenenfalls während einer Therapie mit Dexamethason angepasst werden.

Das Risiko von Sehnenentzündungen und Sehnenriss ist bei Patienten, die gleichzeitig mit Glucocorticoiden und Fluorchinolonen behandelt werden, erhöht.

Atropin, andere Anticholinergika: Zusätzliche Augeninnendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Dexamethason sind möglich.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien: Die Muskelrelaxation kann länger anhalten.

Somatropin: Die Wirkung des Wachstumshormons kann vermindert sein.

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

Sultoprid wird mit ventrikulären Arrhythmien, insbesondere »Torsade de Pointes«, in Verbindung gebracht. Diese Kombination wird nicht empfohlen.

Patienten, die NSAR einnehmen, sollten überwacht werden, da sich die Inzidenz und/oder der Schweregrad von Magenulzera erhöhen kann. Acetylsalicylsäure sollte in Verbindung mit Corticosteroiden bei Hypoprothrombinämie mit Vorsicht verwendet werden.

Ciclosporin: Die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Corticosteroiden kann zu einer Wirkungsverstärkung beider Substanzen führen. Es besteht eine erhöhte Gefahr zerebraler Krampfanfälle.

Thalidomid: Vorsicht bei der gleichzeitigen Verabreichung mit Thalidomid, da hierbei über Fälle einer toxischen epidermalen Nekrolyse berichtet wurde.

Corticosteroide können den Nitroblau-Tetrazolium-Test für bakterielle Infektionen beeinträchtigen und falsch-negative Ergebnisse verursachen.

Attenuierte Lebendimpfstoffe: Es besteht das Risiko einer lebensbedrohlichen generalisierten Impfkrankheit.

Praziquantel: Reduktion der Praziquantel-Plasmakonzentrationen mit dem Risiko für ein Therapieversagen aufgrund des durch Dexamethason erhöhten Leberstoffwechsels.

Orale Antikoagulantien: Mögliche Auswirkungen einer Corticosteroidtherapie auf den Metabolismus oraler Antikoagulantien und auf die Gerinnungsfaktoren. In hohen Dosen oder bei einer Behandlung länger als 10 Tage besteht das Risiko von Blutungen, die für die Corticosteroid-Therapie spezifisch sind (Magen-Darm-Schleimhaut, Gefäßfragilität). Patienten, die Corticosteroide zusammen mit oralen Antikoagulantien anwenden, sollten engmaschig überwacht werden (Kontrollen am 8. Tag, anschließend alle 2 Wo-

chen während und nach Beendigung der Behandlung).

Insulin, Sulfonylharnstoffe, Metformin: Hyperglykämie und gelegentlich diabetische Ketoazidose können auftreten, da Corticosteroide die Kohlenhydrattoleranz erhöhen. Diabetiker sollten daher besonders zu Behandlungsbeginn ihre Blut- und Urinkontrollen intensivieren.

Isoniazid: Unter Prednisolon wurde über eine Abnahme der Isoniazid-Plasmaspiegel berichtet. Als mögliche Ursache wird eine Erhöhung des hepatischen Metabolismus von Isoniazid und eine Verringerung des hepatischen Metabolismus von Glucocorticoiden angenommen. Patienten, die Isoniazid einnehmen, sollten engmaschig überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dexamethason passiert die Plazenta. Die Gabe von Corticosteroiden kann bei schwangeren Tieren Fehlbildungen während der fetalen Entwicklung verursachen, einschließlich Gaumenspalte, intrauteriner Wachstumsretardierung und Auswirkungen auf Hirnwachstum und -entwicklung. Es gibt keinen Hinweis, dass Glucocorticoide zu einer erhöhten Inzidenz an kongenitalen Fehlbildungen beim Menschen, wie Lippen-/Gaumenspalte, führen (s. Abschnitt 5.3). Eine langfristige oder wiederholte Corticosteroidtherapie in der Schwangerschaft erhöht das Risiko einer intrauterinen Wachstumshemmung. Bei Neugeborenen, die in der pränatalen Phase Corticosteroiden ausgesetzt waren, besteht das Risiko einer Nebenniereninsuffizienz, die sich postnatal normalerweise spontan zurückbildet und selten klinische Bedeutung erlangt. Dexamethason sollte während der Schwangerschaft und insbesondere im ersten Trimenon nur dann verschrieben werden, wenn der Nutzen für Mutter und Kind die Risiken überwiegt.

Stillzeit

Glucocorticoide gehen in die Muttermilch über. Es liegen keine ausreichenden Informationen über die Ausscheidung von Dexamethason in die Muttermilch beim Menschen vor. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Säuglingen von Müttern, die über einen längeren Zeitraum hohe Dosen von systemischen Corticosteroiden einnehmen, kann es zu einer Nebennierensuppression kommen.

Wegen der möglichen Nebenwirkungen für gestillte Säuglinge, muss vor Therapiebeginn abgestellt werden.

Fertilität

Dexamethason verringert die Testosteronbiosynthese und die endogene ACTH-Sekretion, was sich auf die Spermatogenese und den Ovarialzyklus auswirkt.

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

Dexamethason GALEN 4 mg/ml Lösung hat keinen Einfluss oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Inzidenz erwarteter unerwünschter Wirkungen, wie z.B. der Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, korreliert mit der relativen Wirkstärke der Substanz, der Dosierung, der Tageszeit der Einnahme und der Behandlungsdauer. Während einer kurzfristigen Therapie, bei Beachtung der Dosierungsempfehlungen und bei enger Überwachung der Patienten ist das Risiko von Nebenwirkungen gering.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen ([Tabelle 1](#))

Tabelle 1	Häufigkeit: Unbekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber bzw. Exazerbation von (latenten) Infektionen mit Maskierung der klinischen Symptome, opportunistische Infektionen, Reaktivierung einer latenten Tuberkulose, Exazerbation von Augeninfektionen, Kandidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie, anormale Blutgerinnung
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Immunsuppression (s. auch unter »Infektionen und parasitäre Erkrankungen«)
Endokrine Störungen	Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und Induktion eines Cushing-Syndroms (typische Symptome: Vollmondgesicht, Plethora, Stammfettsucht), sekundäre Nebennierenrinden- und Hypophyseninsuffizienz (besonders bei Belastungen wie Traumata oder chirurgischen Eingriffen)

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme, negative Protein- und Calciumbilanz, erhöhter Appetit, Natrium- und Wasserretention, Kaliumverlust (cave: Rhythmusstörungen), hypokaliämische Alkalose, Manifestation eines latenten Diabetes mellitus, gestörte Kohlenhydrattoleranz mit erhöhtem Dosisbedarf der antidiabetischen Therapie, Hypercholesterolämie, Hypertriglyceridämie
Psychiatrische Erkrankungen	Psychische Abhängigkeit, Depression, Schlaflosigkeit, Aggravierung einer Schizophrenie, psychische Störungen von Euphorie bis hin zu manifesten Psychosen, psychotische Reaktionen, Suizidalität
Erkrankungen des Nervensystems	Erhöhter Hirndruck mit Papillenödem bei Kindern (Pseudotumor cerebri), normalerweise nach Absetzen der Behandlung; Manifestation einer latenten Epilepsie, Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie, Schwindel, Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Erhöhter intraokulärer Druck, Glaukom, Papillenödem, Katarakt, insbesondere mit hinterer subkapsulärer Trübung, Cornea- und Skleraatrophy, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Chorioretinopathie
Herzkrankungen	Herzmuskelriss nach kürzlich erlittenem Herzinfarkt, Herzinsuffizienz bei vorbelasteten Patienten, kardiale Dekompensation*, Bradykardie, Verschlechterung einer schweren Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, Vaskulitis, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thrombose-/Thromboembolierisikos (eine erhöhte Koagulation des Blutes kann zu thromboembolischen Komplikationen führen)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie, Bauchdehnung*, Magenulzera mit Perforation und Blutungen, akute Pankreatitis, ulzerative Ösophagitis, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen, Dickdarmperforation bei drohendem Durchbruch, Divertikulitis, Enteroanastomose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hirsutismus, Hypertrichose, Hautatrophy, Teleangiectasien, Striae, Erythema, Steroidakne, Petechien, Ekchymosen, allergische Dermatitis, Urtikaria, angioneurotisches Ödem, ausdünnendes Haupthaar, Pigmentstörungen, erhöhte Kapillarfragilität, periorale Dermatitis, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Wachstumshemmung bei Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden, vorzeitiger Epiphysenschluss, Osteoporose, Frakturen der Wirbelsäulen- und Röhrenknochen, aseptische Nekrose der Femur- und der Humerusköpfe, Sehnenrisse, proximale Myopathie, Muskelschwäche, Verlust von Muskelmasse
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Unregelmäßige Menstruation, Amenorrhoe, Impotenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Verzögerte Wundheilung, Unwohlsein, Steroidentzugssyndrom: eine zu schnelle Reduzierung der Corticosteroid-Dosierung nach einer längeren Behandlung kann zu akuter Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypotonie und zum Tod führen. Ein Entzugssyndrom kann mit Fieber, Myalgie, Arthralgie, Rhinitis, Konjunktivitis, Schmerzen, juckenden Hautknoten und Gewichtsverlust einhergehen.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Vermindertes Ansprechen auf Impfungen und Hauttests, Neigung zu Blutergüssen

*Siehe auch Abschnitt 4.4 »Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung«

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Nebennierenrindeninsuffizienz

Eine Nebennierenrindeninsuffizienz, die durch eine Behandlung mit Glucocorticoiden verursacht wird, kann

je nach Dosis und Behandlungsdauer viele Monate und in einigen Fällen mehr als ein Jahr nach Absetzen der Behandlung bestehen bleiben (siehe Abschnitt 4.4 »Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung«).

Psychiatrische Veränderungen

Psychiatrische Veränderungen manifestieren sich in verschiedenen Formen, die häufigste ist Euphorie. Depressionen, psychotische Reaktionen und Suizidalität können ebenfalls auftreten. Diese Krankheiten können schwerwiegend sein. Normalerweise beginnen sie innerhalb weniger Tage oder Wochen nach Beginn der Einnahme des Arzneimittels. Sie treten eher bei hohen Dosen auf. Die meisten dieser Probleme verschwinden, wenn die Dosis verringert oder das Arzneimittel abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.4 »Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung«).

Infektionen

Die Behandlung mit Dexamethason kann die Symptome einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion verschleiern, wodurch die Diagnose erschwert und das Infektionsrisiko erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.4 »Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung«).

Darmperforation

Bei schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation, Divertikulitis und Enteroanastomose (unmittelbar postoperativ) können Corticosteroide das Risiko für eine Kolonperforation erhöhen.

Bei Patienten, die hohe Dosen von Glucocorticoiden erhalten, können Anzeichen einer peritonealen Reizung nach einer gastrointestinalen Perforation fehlen (siehe Abschnitt 4.4 »Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung«).

Herz-Kreislaufkrankungen

Bradykardie, Verschlechterung einer schweren Herzinsuffizienz und schwer regulierbarer Bluthochdruck können auftreten. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Corticosteroiden bei Patienten, die kürzlich einen Myokardinfarkt erlitten haben, da in diesem Zusammenhang über Herzmuskelrisse berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.4 »Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung«).

Kinder und Jugendliche

Corticosteroide verursachen eine dosisabhängige Wachstumshemmung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter, da Corticosteroide zu einem vorzeitigen Verschluss der Epiphysen führen können, der irreversibel sein kann (siehe Abschnitt 4.4 »Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung«).

Ältere Menschen

Bei älteren Menschen können die Nebenwirkungen von systemischen Corticosteroiden schwerwiegende Folgen haben, insbesondere Osteoporose, Bluthochdruck, Hypokaliämie, Diabetes, Infektanfälligkeit und Hautatrophy können vorkommen (siehe Abschnitt

Dexamethason GALEN® 4 mg/ml

GALEN

4.4 »Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung«).

Entzugssymptome und Anzeichen

Eine zu schnelle Reduktion der Corticosteroid-Dosis nach längerer Behandlung kann zu einer akuten Nebenniereninsuffizienz, Hypotonie und Tod führen (siehe Abschnitt 4.4 »Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung«).

In einigen Fällen können Entzugssymptome einen klinischen Rückfall der Krankheit simulieren, für die der Patient behandelt wurde.

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

Berichte über eine akute Toxizität und/oder Todesfälle nach einer Überdosierung mit Glucocorticoiden sind selten. Ein Antidot ist nicht verfügbar. Die Behandlung von Reaktionen aufgrund einer chronischen Vergiftung ist vermutlich nicht notwendig, es sei denn, der Patient hat einen Zustand, der ihn ungewöhnlich anfällig für die negativen Auswirkungen von Corticosteroiden machen würde. In diesem Fall und gemäß den Richtlinien der Internationalen Vergiftungszentren wird Aktivkohle innerhalb der ersten Stunden nach der Einnahme von Dexamethason empfohlen. Anaphylaktische und Überempfindlichkeitsreaktionen können mit Epinephrin (Adrenalin), künstlicher Beatmung mit Überdruck und mit Aminophyllin behandelt werden. Der Patient sollte warm und ruhig gehalten werden. Die Halbwertszeit von Dexamethason im Plasma beträgt etwa 190 Minuten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glucocorticoide, ATC-Code: H02AB02
Dexamethason ist ein hochpotentes und langwirksames Glucocorticoide mit einem geringfügigen Effekt auf die Natriumretention und eignet sich daher besonders für die Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Bluthochdruck. Seine antiinflammatorische

atorische Potenz ist 7-mal höher als die von Prednisolon; weiterhin hat Dexamethason, wie andere Glucocorticoide auch, antiallergische, antipyretische und immunsuppressive Eigenschaften.

Die RECOVERY-Studie (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapy, www.recoverytrial.net) 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.

6.425 Patienten erhielten randomisiert entweder Dexamethason (2.104 Patienten) oder die übliche Standardtherapie (4.321 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 2.104 Patienten (22,9 %) in der Dexamethason-Gruppe signifikant niedriger als in der Standardtherapiegruppe mit 1.110 von 4.321 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).

Tabelle 2

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 (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>)

Tabelle 3

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

Tabelle 4

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dexamethason wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Die maximalen Plasmaspiegel werden zwischen 1 und 2 Stunden nach der Einnahme erreicht und zeigen breite interindividuelle Unterschiede. Bei gesunden Probanden wurde eine Plasmahalbwertszeit von 3-6 Stunden beobachtet. In Studien mit Patienten wurde eine auf unter 2 Stunden reduzierte Plasmahalbwertszeit beobachtet. Dexamethason wird (zu etwa 77 %) an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumine, gebunden. Die prozentuale Proteinbindung von Dexamethason bleibt im Gegensatz zum Cortisol mit steigender Steroidkonzentration praktisch unverändert. Corticosteroide werden schnell in alle Körpergewebe verteilt. Dexamethason wird hauptsächlich in der Leber, aber auch in der Niere metabolisiert. Dexamethason und seine Metaboliten werden mit dem Urin ausgeschieden.

Tabelle 2

Ergebnis	Dexamethason (N=2.104)	Standardtherapie (N=4.321)	Raten-/Risiko- Verhältnis (RR) (95% KI)*
Anzahl/Gesamtzahl der Patienten (%)			
Primärergebnis			
28-Tages-Mortalität	482/2.104 (22,9)	1.110/4.321 (25,7)	0,83 (0,75 – 0,93)
Sekundärergebnisse			
Entlassung aus dem Krankenhaus innerhalb von 28 Tagen	1.413/2.104 (67,2)	2.745/4.321 (63,5)	1,10 (1,03 – 1,17)
Invasive mechanische Beatmung oder Tod †	456/1.780 (25,6)	994/3.638 (27,3)	0,92 (0,84 – 1,01)
Invasive mechanische Beatmung	102/1.780 (5,7)	285/3.638 (7,8)	0,77 (0,62 – 0,95)
Tod	387/1.780 (21,7)	827/3.638 (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.

Tabelle 3

	Dexamethason	Standardtherapie	RR (95% KI)
Kein Sauerstoff ($\chi^2=0,70$; $p=0,40$)			
<70	10/197 (5,1%)	18/462 (3,9%)	1,31 (0,60 – 2,83)
≥70 <80	25/114 (21,9%)	35/224 (15,6%)	1,46 (0,88 – 2,45)
≥80	54/190 (28,4%)	92/348 (26,4%)	1,06 (0,76 – 1,49)
Zwischensumme	89/501 (17,8%)	145/1.034 (14,0%)	1,19 (0,91 – 1,55)
Nur Sauerstoff ($\chi^2=2,54$; $p=0,11$)			
<70	53/675 (7,9%)	193/1.473 (13,1%)	0,58 (0,43 – 0,78)
≥70 <80	104/306 (34,0%)	178/531 (33,5%)	0,98 (0,77 – 1,25)
≥80	141/298 (47,3%)	311/600 (51,8%)	0,85 (0,70 – 1,04)
Zwischensumme	298/1.279 (23,3%)	682/2.604 (26,2%)	0,82 (0,72 – 0,94)
Mechanische Beatmung ($\chi^2=0,28$; $p=0,60$)			
<70	66/269 (24,5%)	217/569 (38,1%)	0,61 (0,46 – 0,81)
≥70 <80	26/49 (53,1%)	58/104 (55,8%)	0,85 (0,53 – 1,34)
≥80	3/6 (50,0%)	8/10 (80,0%)	0,39 (0,10 – 1,47)
Zwischensumme	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)	0,64 (0,51 – 0,81)
Alle Teilnehmer	482/2.104 (22,9%)	1.110/4.321 (25,7%)	0,83 (0,75 – 0,93) p<0,001

Tabelle 4

	Dexamethason	Standardtherapie	RR (95% KI)
Kein Sauerstoff ($\chi^2=0,08$; $p=0,78$)			
Vorerkrankung	65/313 (20,8%)	100/598 (16,7%)	1,22 (0,89 – 1,66)
Keine Vorerkrankung	24/188 (12,8%)	45/436 (10,3%)	1,12 (0,68 – 1,83)
Zwischensumme	89/501 (17,8%)	145/1.034 (14,0%)	1,19 (0,91 – 1,55)
Nur Sauerstoff ($\chi^2=2,05$; $p=0,15$)			
Vorerkrankung	221/702 (31,5%)	481/1.473 (32,7%)	0,88 (0,75 – 1,03)
Keine Vorerkrankung	77/577 (13,3%)	201/1.131 (17,8%)	0,70 (0,54 – 0,91)
Zwischensumme	298/1.279 (23,3%)	682/2.604 (26,2%)	0,82 (0,72 – 0,94)
Mechanische Beatmung ($\chi^2=1,52$; $p=0,22$)			
Vorerkrankung	51/159 (32,1%)	150/346 (43,4%)	0,75 (0,54 – 1,02)
Keine Vorerkrankung	44/165 (26,7%)	133/337 (39,5%)	0,56 (0,40 – 0,78)
Zwischensumme	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)	0,64 (0,51 – 0,81)
Alle Teilnehmer	482/2.104 (22,9%)	1.110/4.321 (25,7%)	0,83 (0,75 – 0,93) p<0,001

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien wurde bei Ratten, Mäusen, Hamstern, Kaninchen, Hunden und Primaten eine Gaumenspalte beobachtet, nicht bei Pferden und Schafen. In einigen Fällen waren diese Fehlbildungen mit Defekten des Zentralnervensystems und des Herzens verbunden. Bei Primaten wurden nach der Exposition Auswirkungen auf das Gehirn beobachtet. Außerdem kann

das intrauterine Wachstum verzögert werden. Diese Befunde wurden auch bei klinisch relevanten Dosen beobachtet.

Maternale Behandlungen mit Dexamethason, insbesondere in den ersten beiden Wochen der Laktation und während der gesamten Laktation, führten zu einer verzögerten Pubertät und veränderten Fortpflanzungsfunktionen bei den männlichen Nachkom-

men von Wistar-Ratten. Diese Veränderung kann mit der Programmierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse verbunden sein.

Bei weiblichen Nagetieren führte fetale Exposition mit Dexamethason in utero zu verzögertem Pubertätsbeginn.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol (E1520)
Maltitol-Lösung (E965)
Minze-Aroma (enthält Pfefferminze, grüne Minze, Menthol und 0,22 mg Ethanol)
Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.) (E420)
Natriumcitrat (E331)
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Sucralose
Natriumhydroxid-Lösung (4 %)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate
Nach dem ersten Öffnen: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern
In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche (Typ III) mit einem kindergesicherten, sicherheitsverschlossenen HDPE Schraubdeckel und einem LDPE Dichttring. Weiterhin ist eine 3 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit Skalierung (Skalierungsschritte alle 0,125 ml), mit LDPE Zylinder, einem LDPE Spritzenkolben und einem LDPE Steckadapter für die Applikationsspritze/Flasche enthalten.

Packungsgrößen: 30 ml oder 50 ml Lösung zum Einnehmen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Dexamethason GALEN® 4 mg/ml



7. INHABER DER ZULASSUNG

GALENpharma GmbH
Wittland 13
24109 Kiel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2205865.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

30. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig