

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DexaGalen® 8 mg injekt
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.)
1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 8,74 mg Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.) (entsprechend 8 mg Dexamethasondihydrogenphosphat)
DexaGalen® 8 mg injekt enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.
DexaGalen® 8 mg injekt enthält 40 mg Propylenglycol pro Ampulle, entsprechend 20 mg/ml.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete***Neurologie*

Hirndödem (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.

Dermatologie

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

Autoimmunerkrankungen / Rheumatologie

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

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

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

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

Rheumatisches Fieber mit Karditis.

Infektiologie

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

DexaGalen 8 mg injekt 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.

Onkologie

Palliativtherapie maligner Tumoren.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Therapie. Im Allgemeinen werden relativ hohe Initialdosen angewendet, die bei akuten schweren Verlaufsformen deutlich höher sein müssen als bei chronischen Erkrankungen.

Zur Reduzierung der empfohlenen Ampullenzahl an DexaGalen 8 mg injekt empfiehlt es sich, bei den Anwendungsgebieten, bei denen Dexamethasondihydrogenphosphat hoch dosiert werden muss, höher dosierte Präparate (z.B. 40 mg oder 100 mg Injektionslösungen) zu verwenden.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Neurologie

Bei Hirndödem in Abhängigkeit von Ursache und Schweregrad initial 8-10 mg (bis 80 mg) i.v., anschließend 16-24 mg (bis 48 mg) verteilt auf 3-4 (6) Einzeldosen i.v. oder oral über 4-8 Tage. Eine längerfristige, niedriger dosierte Gabe von Dexamethason kann während der Bestrahlung sowie bei der konservativen Therapie inoperabler Hirntumoren erforderlich sein. Hirndödem infolge bakterieller Hirnhautentzündung: 0,15 mg / kg alle 6 Stunden über 4 Tage.

Kinder: 0,4 mg / kg alle 12 Stunden über 2 Tage.

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: 40-100 mg i.v., bei Bedarf wiederholte Injektion.

Erkrankungen der Lunge und der Atemwege

Schwerer akuter Asthmaanfall: Erwachsene: 8-20 mg i.v. oder oral, weiterhin 8 mg alle 4 Stunden. Kinder: 0,15-0,3 mg / kg i.v. oder oral bzw. 1,2 mg / kg als Bolus, dann 0,3 mg / kg alle 4-6 Stunden.

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.

Dermatologie

Akute Hautkrankheiten:

Je nach Art und Ausmaß der Erkrankung Tagesdosen von 8-40 mg i.v. Anschließend orale Weiterbehandlung in absteigender Dosierung.

Autoimmunerkrankungen / Rheumatologie

Aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen:

Systemischer Lupus erythematodes: 6-16 mg/Tag.

Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform z.B. schnell destruierend verlaufende Formen 12-16 mg und / oder extraartikuläre Manifestationen 6-12 mg.

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.

Infektiologie

Schwere Infektionskrankheiten, toxische Zustände (z.B. Tuberkulose, Typhus; nur neben entsprechender antiinfektiöser Therapie): 4-20 mg / Tag i.v. oder oral.

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.

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.

DexaGalen® 8 mg injekt

GALEN

Art und Dauer der Anwendung

Die intravenöse Gabe erfolgt langsam über 2-3 Minuten.

Die Tagesdosis sollte möglichst als Einzeldosis morgens (zwischen 6.00 und 8.00) 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 Therapie 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 der Patient auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis eingestellt werden, ggf. unter Kontrolle des adrenalen Regelkreises. Grundsätzlich sollten Dosis und Behandlungsdauer so hoch bzw. lang wie nötig aber so gering bzw. 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.

Hinweis 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

DexaGalen 8 mg injekt ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Dexamethason oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Corticosteroiden, 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).

Bei Babys unter 4 Wochen sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere, wenn das Baby gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

Bei Kindern sollte die Indikation aufgrund der wachstumshemmenden Wirkung von Glucocorticoiden streng gestellt und das Längenwachstum bei Glucocorticoid-Langzeittherapie regelmäßig kontrolliert werden.

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 DexaGalen 8 mg injekt 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.

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.

Eine Therapie mit DexaGalen 8 mg injekt sollte nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektöser Therapie durchgeführt werden bei folgenden Erkrankungen:

- akute Virusinfektionen (Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Keitrititis 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 DexaGalen 8 mg injekt 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 anamnestisch)
- Eng- und Weitwinkelglaukom
- Hornhautulcerationen und Hornhautverletzungen

Wegen der Gefahr einer Darmperforation darf DexaGalen 8 mg injekt 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.

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.

Während der Anwendung von DexaGalen 8 mg injekt ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen.

Während der Behandlung mit DexaGalen 8 mg injekt 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 DexaGalen 8 mg injekt 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 Infektionsri-

siko 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.

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.

Bei hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten und der Serumkalium-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 Alkoholkonsum sowie Mangel an körperlicher Aktivität. Die Vorbeugung besteht in ausreichender Calcium- und Vitamin D-Zufuhr und körperlicher Aktivität. Bei 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 Kinder und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit Dexa-

Galen 8 mg injekt Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

COVID-19

Bei Patienten, die bereits aus anderen Gründen mit systemischen (oralen) Corticosteroiden behandelt werden (z. B. Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung), die aber keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen, sollten die systemischen Corticosteroide nicht abgesetzt werden.

Die Anwendung von DexaGalen 8 mg injekt kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von DexaGalen 8 mg injekt als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Östrogene (z. B. Ovulationshemmer): Die Corticoidwirkung kann 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 Ketoconazol und Itraconazol, cobicistathaltige Produkte: Die Corticoidwirkung kann verstärkt werden (s. a. Abschnitt 4.4).

Ephedrin: der Metabolismus von Glucocorticoiden kann beschleunigt und hierdurch deren Wirksamkeit vermindert werden.

ACE-Hemmstoffe: Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.

Herzglykoside: Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

Saluretika / Laxantien: Die Kaliumausscheidung kann verstärkt werden.

Antidiabetika: Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

Cumarin-Derivate: Die Antikoagulationswirkung kann abgeschwächt werden.

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

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien: Die Muskelrelaxation kann länger anhalten (s. a. Abschnitt 4.8).

Atropin, andere Anticholinergika: Zusätzliche Augen-Innendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit DexaGalen 8 mg injekt 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 Somatotropin 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 Schwangerschaft und Stillzeit

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 schwangeren Tieren Fehlbildungen bei 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 congenitalen Fehlbildungen beim Menschen, wie Lippen-/Gaumenspalte, führen (s. Abschnitt 5.3). Werden Glucocorticoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

Studien haben ein erhöhtes Risiko für eine neonatale Hypoglykämie in Folge einer pränatalen Kurzzeitanwendung von Corticosteroiden, einschließlich Dexamethason, bei Frauen mit einem Risiko für eine spätere Frühgeburt gezeigt.

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.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Bisher liegen keine Hinweise vor, dass DexaGalen 8 mg injekt die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschi-

DexaGalen® 8 mg injekt

GALEN

nen beeinträchtigt, gleiches gilt auch für Arbeiten ohne sicheren Halt.

4.8 Nebenwirkungen

In Abhängigkeit von Therapiedauer und Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Endokrine Erkrankungen

Adrenale Suppression und Induktion eines Cushing Syndroms (typische Symptome: Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora), verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, Wachstumshemmung bei Kindern, Störungen der Sexualhormonsekretion (unregelmäßige Menstruation, Impotenz).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: Rhythmusstörungen).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Striae rubrae, Atrophie, Teleangiectasien, erhöhte Kapillarfragilität, Petechien, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, rosazea-artige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung, Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Arzneimitteloxanthem.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Muskelatrophie und -schwäche, Osteoporose (dosisabhängig, auch bei nur kurzer Anwendung möglich), aseptische Knochennekrosen (Kopf des Oberarm- und Oberschenkelknochens), Sehnenruptur.

Psychiatrische Erkrankungen

Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Antriebs- und Appetitsteigerung, Psychosen, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Magen-Darm-Ulcera, gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis.

Herzkrankungen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Hypertrophe Kardiomyopathie bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen

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

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie.

Erkrankungen des Immunsystems

Schwächung der Immunabwehr, Maskierung von Infektionen, Exazerbation latenter Infektionen, allergische Reaktionen.

Augenerkrankungen

Katarakt, insbesondere mit hinterer subcapsulärer Trübung, Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, Chorioretinopathie. Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Hinweis:

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

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 chronischer Überdosierung ist mit verstärkten Nebenwirkungen (s. Abschnitt 4.8.) insbesondere auf Endokrinium, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt zu rechnen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Glucocorticoid, ATC-Code: H02AB02

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

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

COVID-19

Die RECOVERY-Studie (Randomised Evaluation of COVID-19 tHERapy, www.recoverytrial.net) ist eine forschungsinitiierte, 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-Kreislaufkrankungen 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 respirato-

rische 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 1

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 2

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 3

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 Wirkungs-dauer kann Dexamethason bei einer täglichen kontinuierlichen Gabe zu Kumulation und Überdosierung führen.

Die (Serum)-Eliminationshalbwertszeit von Dexamethason beträgt beim Erwachsenen im Mittel ca. 250 Min.

(± 80 Min.). Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil renal in Form des freien Dexamethason-Alkohols. Zum Teil erfolgt Metabolisierung, die Metaboliten werden als Glukuronate bzw. Sulfate ebenfalls hauptsächlich durch die Nieren ausgeschieden. Störungen der Nierenfunktion beeinflussen die Elimination von Dexamethason nicht wesentlich. Dagegen ist die Eliminationshalbwertszeit bei schweren Lebererkrankungen verlängert.

Tabelle 1

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)
Sekundäre Ergebnisse			
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 2

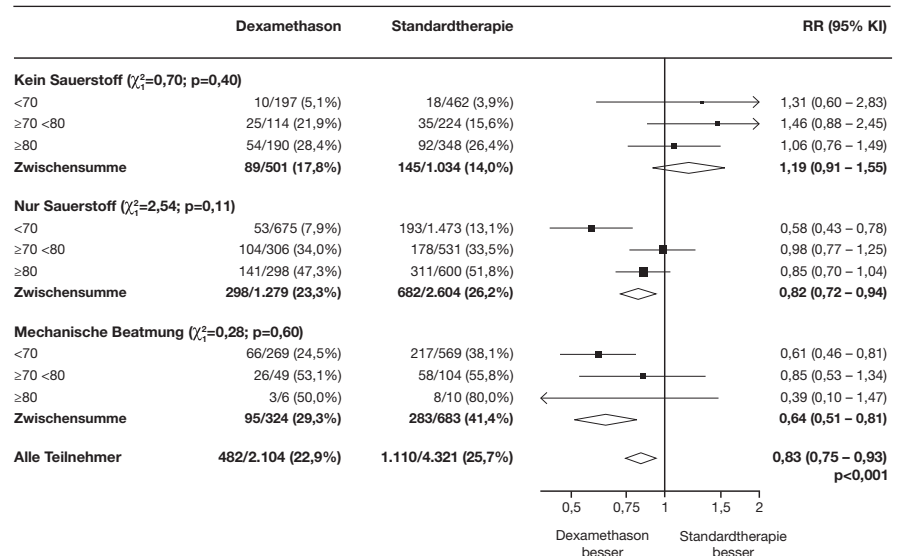
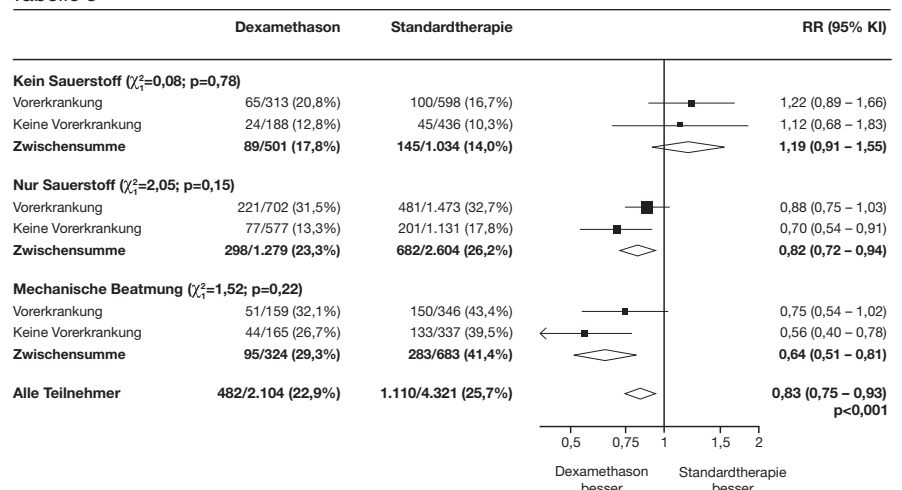


Tabelle 3



DexaGalen® 8 mg injekt

GALEN

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) 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.

b) 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 (s. Abschnitt 4.8).

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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

d) 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.), Propylenglycol, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da Inkompatibilitäten mit anderen Arzneistoffen nicht in jedem Fall ausgeschlossen werden können, sollte DexaGalen 8 mg injekt nicht mit anderen Injektabilia gemischt werden.

Kompatibilität mit Infusionslösungen:

DexaGalen 8 mg injekt sollte möglichst direkt intravenös appliziert oder in den Infusionsschlauch injiziert werden. Die Injektionslösung ist jedoch mit folgenden Infusionslösungen (jeweils 250 und 500 ml) verträglich (kompatibel) und innerhalb von 24 h zum Verbrauch bestimmt:

- Glukose-Lösung 5 %
- isotonische Kochsalzlösung (0,9 % NaCl-Lösung)
- Ringer-Lösung

Bei Kombination mit Infusionslösungen sind die Informationen der jeweiligen Hersteller über ihre Infusionslösungen, so auch zur Kompatibilität, zu Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zu beachten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Nach Anbruch sofort verwenden.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasampulle mit 2 ml Injektionslösung

OP mit 1 Ampulle (N1), 3 Ampullen (N2), 5 Ampullen, 10 Ampullen (N3), Klinikpackung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

GALENpharma GmbH
Wittland 13, 24109 Kiel
Postfach 3764, 24036 Kiel

8. ZULASSUNGSNUMMER

49345.01.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12.03.2008

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig