

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexamethason Kalceks 4 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 1-ml-Ampulle enthält Dexamethasonnatriumphosphat, entsprechend 4 mg Dexamethasonphosphat.
Jede 2-ml-Ampulle enthält Dexamethasonnatriumphosphat, entsprechend 8 mg Dexamethasonphosphat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 3 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 7,0 – 8,5.

Die Osmolalität beträgt 270-310 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

1. Systemische Anwendung

Dexamethason Kalceks Injektions-/Infusionslösung wird häufig im Anschluss an eine hochdosiert eingeleitete Notfalltherapie eingesetzt:

- Behandlung und Prophylaxe eines Hirnödems bei Hirntumoren (postoperativ und nach Röntgenbestrahlung) und nach Rückenmarkstraumen.
- Anaphylaktische Schockzustände (z. B. Kontrastmittelreaktion) in Kombination mit Adrenalin, Antihistaminika und entsprechender Volumensubstitution (Achtung: Mischspritzen).
- Posttraumatischer Schock / Prophylaxe der posttraumatischen Schocklunge.
- Schwere Asthmaanfälle (nur bei gleichzeitiger Gabe von Sympathomimetika).
- Akute schwere Dermatosen (z. B. Pemphigus vulgaris, Erythrodermie).
- Schwere Blutkrankheiten (z. B. akute thrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämien, als Begleitmedikation im Rahmen von Leukämiebehandlungen).
- Als Zweitlinienbehandlung bei akuter Nebennierenrindeninsuffizienz (Addison-Krise).

Dexamethason Kalceks ist angezeigt 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 benötigen.

2. Lokale Anwendung

- Periartikuläre und infiltrative Therapie, z. B. bei Periarthritis humeroscapularis, Epikondylitis, Bursitis, Tendovaginitis, Styloiditis.
- Intraartikuläre Injektion, z. B. bei rheumatischer Arthritis, wenn Einzelgelenke befallen sind oder nur ungenügend auf eine systemische Behandlung reagieren, entzündliche Begleitreaktionen bei rheumatischer Arthritis.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist von der Schwere des Krankheitsbildes, der individuellen Reaktion des Patienten und bei der intraartikulären Anwendung von der Größe des Gelenkes abhängig.

Glukokortikoide ist nur so lange - und nur in so niedriger Dosierung - anzuwenden, wie es zur Erzielung und Erhaltung des gewünschten therapeutischen Effektes unbedingt erforderlich ist.

Falls bei einer einmaligen Behandlung hohe Dosen erforderlich sind, ist die Anwendung von Dexamethasonphosphat-haltigen Arzneimitteln mit höherer Stärke/höherem Volumen in Betracht zu ziehen.

1. Systemische Anwendung

Zur Behandlung und Prophylaxe von Hirnödemen bei Hirntumoren (postoperativ und nach Röntgenbestrahlung) und nach Rückenmarkstrauma

In Abhängigkeit von Ursache und Schweregrad beträgt die Initialdosis 8-10 mg (bis 80 mg) i.v., danach 16-24 mg (bis 48 mg)/Tag verteilt auf 3-4 (6) Einzeldosen i.v. über 4-8 Tage. Eine längerfristige, niedriger dosierte Gabe von Dexamethasonphosphat kann während der Bestrahlung sowie bei der konservativen Therapie inoperabler Hirntumoren erforderlich sein.

Zur Behandlung des **anaphylaktischen Schocks** primäre Adrenalin-Injektion i.v., danach 40-100 mg (Kinder 40 mg) i.v., bei Bedarf wiederholte Injektion.

Posttraumatischer Schock / Prophylaxe der posttraumatischen Schocklunge

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

Zur Behandlung **schwerer Asthmaanfälle** so früh wie möglich 8-40 mg i.v., bei Bedarf wiederholte Injektion mit 8 mg alle 4 Stunden.

Zur Behandlung **akuter schwerer Hautkrankheiten** und **schwerer Blutkrankheiten** Initialbehandlung mit 20-40 mg Dexamethasonphosphat i.v. und Weiterbehandlung je nach Schwere des Falles mit der gleichen Tagesdosis oder niedrigeren Dosen in den ersten Tagen und Umstellung auf orale Therapie.

Zur Behandlung der **akuten Nebennierenrindeninsuffizienz** (Addison-Krise) Therapieeinleitung mit 4-8 mg Dexamethasonphosphat i.v.

Zur Behandlung von COVID-19

Erwachsene Patienten: Einmal täglich 6 mg i.v. über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen.

Ältere, Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz (bei niedriger Dosis (6 mg täglich) und kurzer Dauer): Dosisanpassungen sind nicht erforderlich.

Jugendliche (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg): Es wird empfohlen einmal täglich 6 mg über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen in eine Vene zu verabreichen.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem klinischen Ansprechen und den individuellen Bedürfnissen des Patienten.

2. Lokale Anwendung

Zur lokal-infiltrativen, periartikulären und intraartikulären Therapie unter streng aseptischen Bedingungen Injektion von 4 mg oder 8 mg Dexamethasonphosphat. Bei der Injektion in ein sehr kleines Gelenk

genügen 2 mg Dexamethasonphosphat. In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung sollen nicht mehr als 3-4 Infiltrationen oder 3-4 Injektionen pro Gelenk erfolgen. Der Abstand zwischen den Injektionen soll 3-4 Wochen nicht unterschreiten.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe auch Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe auch Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern bis zu 14 Jahren ist bei einer Langzeitbehandlung nach jeder 3-tägigen Behandlung ein 4-tägiges behandlungsfreies Intervall (intermittierende Therapie) einzulegen, da die Gefahr von Wachstumsstörungen besteht.

Art der Anwendung

Zur intravenösen, intramuskulären, intraartikulären oder lokalen Anwendung (Infiltration). Dexamethason Kalceks wird bei akuten Krankheiten meist langsam (2-3 Minuten) intravenös injiziert oder infundiert. Dexamethason Kalceks kann jedoch auch intramuskulär (nur ausnahmsweise) als lokale Infiltration oder intraartikulär verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Systemische Pilzinfektion, systemische Infektion, sofern keine spezifische antiinfektiöse Therapie durchgeführt wird.

Die intraartikuläre Injektion ist kontraindiziert bei:

- Infektionen innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des zu behandelnden Gelenks;
- bakteriellen Arthritiden;
- Instabilität des zu behandelnden Gelenks;
- Blutungsneigung (spontan oder durch Antikoagulantien);
- periartikulärer Kalzifikation;
- nicht-vaskularisierter Knochennekrose;
- Sehnenruptur;
- Charcot-Gelenk.

Die Infiltration ohne kausale Zusatzbehandlung ist bei Infektionen im Anwendungsbereich kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Akute Nebennierenrindeninsuffizienz

Abruptes Absetzen einer mehr als ca. 10 Tage durchgeführten Medikation kann zum Auftreten einer akuten Nebennierenrindeninsuffizienz führen; deshalb ist bei vorgesehenem Absetzen die Dosis langsam zu reduzieren. Eine Nebennierenrindeninsuffizienz, die durch eine Glukokortikoidtherapie bedingt ist, kann abhängig von der Dosis und Therapiedauer noch mehrere Monate, in Einzelfällen länger als ein Jahr nach Absetzen der Therapie anhalten.

Kommt es während der Behandlung mit Dexamethasonphosphat zu besonderen körperlichen Stresssituationen (z. B. Unfall, Operation, Geburt), kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich

werden. Auch bei anhaltender Nebennierenrindeninsuffizienz nach Therapieende kann die Gabe von Glukokortikoiden in körperlichen Stresssituationen erforderlich sein.

Risiko von bakteriellen, viralen, fungalen, parasitischen und opportunistischen Infektionen

Eine Behandlung mit Dexamethasonphosphat kann das Risiko von bakteriellen, viralen, fungalen, parasitischen und opportunistischen Infektionen auf Grund der immunsuppressiven Wirkung verstärken. Die Symptome einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion können verschleiert sein und somit die Diagnostik erschweren. Besondere Vorsicht ist geboten bei akuten viralen Infektionen (Hepatitis B, Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Keratitis herpetica). Bei akuten und chronischen bakteriellen Infektionen sollte eine gezielte antibiotische Therapie durchgeführt werden.

Latente Infektionen, wie z. B. Tuberkulose oder Hepatitis B, können reaktiviert werden. Bei Patienten mit Tuberkulose in der Anamnese sollte Dexamethason nur unter Tuberkulostatika-Schutz angewendet werden.

Bei systemischen Mykosen sollte eine gleichzeitige antimykotische Therapie durchgeführt werden.

Bei bestimmten parasitären Erkrankungen (Amöbeninfektion, Nematoden) sollte gleichzeitig eine antiparasitäre Therapie durchgeführt werden. Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Fadenwurminfektion können Glukokortikoide zu einer Aktivierung und Verbreitung führen.

Gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden

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

Phäochromozytom-Krise

Nach der Anwendung von systemischen Kortikosteroiden wurde vom Auftreten einer Phäochromozytom-Krise berichtet, die tödlich verlaufen kann. Bei Patienten mit einem vermuteten oder diagnostizierten Phäochromozytom sollten Kortikosteroide nur nach einer angemessenen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Besondere Vorsicht ist in den folgenden Situationen geboten:

- Ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen: Viruserkrankungen können bei Patienten, die mit Dexamethason behandelt werden, besonders schwer verlaufen. Besonders gefährdet sind abwehrgeschwächte (immunsupprimierte) Kinder sowie Personen, die bisher noch keine Masern oder Windpocken hatten. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit Dexamethason Kontakt mit masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollten sie sich umgehend an ihren Arzt wenden, der gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung einleiten kann. Siehe auch „Impfungen“ weiter unten.
- Osteoporose: Abhängig von Dosierung und Dauer der Behandlung ist ein negativer Einfluss auf den Kalziumstoffwechsel zu erwarten, sodass eine zusätzliche Gabe von Kalzium notwendig ist und Vitamin D empfohlen wird. Bei Patienten mit bereits bestehender Osteoporose soll eine zusätzliche Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit schwerer Osteoporose darf eine Behandlung nur in lebensbedrohlichen Situationen oder kurzfristig durchgeführt werden. Bei älteren Patienten soll eine besondere Nutzen/Risiko-Abwägung vorgenommen und auf Nebenwirkungen wie Osteoporose geachtet werden.
- Diabetes mellitus: Klinische Überwachung und Anpassung der antidiabetischen Therapie.
- Psychiatrische Anamnese, einschließlich Suizidrisiko (in der Vorgeschichte oder aktuell): Eine neurologische oder psychiatrische Überwachung wird empfohlen.
- Niereninsuffizienz: Gleichzeitige effektive Therapie der Grunderkrankung und laufende Kontrolle.
- Myasthenia gravis: Eine anfängliche Verschlimmerung der Symptome nach Gabe von Kortikosteroiden ist möglich, daher sorgfältige, vorsichtige Wahl der Startdosis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei Patienten mit gastrointestinalen Ulzera ist eine gleichzeitige Therapie mit Antiulkusmitteln sowie eine sorgfältige Beobachtung (einschließlich Röntgenkontrolle oder Gastroskopie) angezeigt.

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

- schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation;
- Abszessbildung oder eitrigen Infektionen;
- Divertikulitis;
- Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ).

Anzeichen von peritonealen Irritationen, die einer gastrointestinalen Perforation folgen, können bei Patienten unter hoher Glukokortikoiddosis fehlen.

Risiko von Sehenerkrankungen

Das Risiko von Sehenerkrankungen, Tendinitis und von Sehnenrupturen nimmt mit gleichzeitiger Einnahme von Fluorquinolonen und Kortikosteroiden zu.

Impfungen

Impfungen mit inaktivierten Impfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Impferfolg bei höheren Glukokortikoiddosierungen beeinträchtigt werden kann.

Risiko von anaphylaktischen Reaktionen

Es können schwere anaphylaktische Reaktionen auftreten.

Langzeitbehandlung

Bei einer lang andauernden Therapie sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt; bei vergleichsweise hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten und der Serumkaliumspiegel zu überwachen.

Schwangerschaft

Frauen sollen den Arzt über eine bestehende bzw. eingetretene Schwangerschaft informieren.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sind sorgfältig zu überwachen.

Bei schwer kontrollierbarer Hypertonie ist eine kombinierte antihypertensive Therapie und regelmäßige Kontrolle erforderlich. Unter hohen Dexamethasondosen kann eine Bradykardie auftreten.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist eine gleichzeitige wirksame Therapie der Grunderkrankung und eine kontinuierliche Überwachung erforderlich.

Hypertrophe Kardiomyopathie

Hypertrophe Kardiomyopathie wurde nach systemischer Anwendung von Kortikosteroiden, einschließlich Dexamethason, bei Frühgeborenen berichtet. In den meisten berichteten Fällen war diese nach Absetzen der Behandlung reversibel. Bei Frühgeborenen, die mit systemisch verabreichtem Dexamethason behandelt werden, sollte eine diagnostische Beurteilung und Überwachung der Herzfunktion und -struktur erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

Hirnödem und erhöhter intrakranieller Druck

Kortikosteroide sollen nicht bei einer Kopfverletzung oder einem Schlaganfall eingesetzt werden, da sie wahrscheinlich keinen Nutzen bringen oder sogar schädlich sein können.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Nach der Marktzulassung wurde bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen nach der Anwendung von Dexamethason allein oder in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Mitteln ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) beobachtet. Patienten mit hohem TLS-Risiko, wie etwa Patienten mit einer hohen Proliferationsrate, hoher Tumormasse und hoher Empfindlichkeit gegenüber Zytostatika, sollen engmaschig überwacht und mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen behandelt werden.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden 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 Kortikosteroide gemeldet wurden.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder Offenwinkelglaukom geboten. Bei Hornhautulzerationen und -verletzungen ist eine engmaschige augenärztliche Überwachung und Therapie erforderlich.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten soll eine besondere Nutzen/Risiko-Abwägung vorgenommen und auf Nebenwirkungen wie Osteoporose geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Frühgeborene: Verfügbare Daten weisen auf Langzeit-Nebenwirkungen auf die neuronale Entwicklung nach frühzeitiger Behandlung (< 96 Stunden) von Frühgeborenen mit chronischer Lungenerkrankung bei Dosierungen von zweimal täglich 0,25 mg/kg zu Beginn der Behandlung hin.

Bei Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich.

Informationen über spezifische Verabreichungsformen

Intramuskuläre Anwendung

Dexamethason Kalceks soll aus folgenden Gründen nur ausnahmsweise intramuskulär verabreicht werden:

- lokale Unverträglichkeit und Gewebeschwund (Fettgewebe- und Muskelschwund) sind möglich;
- Unsicherheit bei der Dosierung: initial Dosisüberschuss, später ungenügende Wirkung.

Intravenöse Anwendung

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

Intraartikuläre Verabreichung

Die intraartikuläre Gabe von Glukokortikoiden erhöht die Gefahr von Gelenkinfektionen. Längerfristige und wiederholte Anwendung von Glukokortikoiden in gewichttragenden Gelenken kann zu einer Verschlimmerung von degenerativen Veränderungen im Gelenk führen. Mögliche Ursache ist eine Überbeanspruchung des betroffenen Gelenks nach Rückgang der Schmerzen oder anderer Symptome.

Lokale Anwendung

Bei lokaler Anwendung müssen mögliche systemische Neben- und Wechselwirkungen beachtet werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 3 mg Natrium pro 1 ml Lösung, entsprechend 0,15 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Da dieses Arzneimittel mit natriumhaltigen Lösungen verdünnt werden kann (siehe Abschnitt 6.6), sollte dies im Verhältnis zum Gesamtnatrium aus allen Quellen, das dem Patienten verabreicht wird, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Digitalisglykoside:	Glykosidwirkung durch Kaliummangel verstärkt
Saluretika:	Zusätzliche Kaliumausscheidung
Antidiabetika:	Blutzuckersenkung vermindert
Cumarin-Derivate:	Antikoagulanzenwirkung abgeschwächt oder verstärkt eine Anpassung der Antikoagulanzendosis kann bei gleichzeitiger Anwendung notwendig sein
Ephedrin:	Kortikosteroidwirkung vermindert

Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate, Primidon und andere Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren	Kortikosteroidwirkung vermindert
Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Cobicistat und Makrolidantibiotika und andere Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren:	Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Hemmern, einschließlich Cobicistat-haltiger Produkte, ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Solche Kombinationen sollten vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sind die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen zu überwachen.
Nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (wie Salizylate und Indometacin):	Erhöhtes Risiko von gastrointestinalen Ulzerationen und Blutungen
Östrogen-haltige Kontrazeptiva:	Kortikosteroidwirkung verstärkt
Praziquantel:	Herabsetzung der Praziquantelkonzentration im Blut möglich
ACE-Hemmstoffe:	Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen
Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin	Erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien
Somatropin:	Somatropin-Wirkung bei Langzeitgabe vermindert
Laxantien:	Kaliumverlust verstärkt
Atropin, andere Anticholinergika:	Zusätzliche Augeninnendruck-Steigerung nicht ausgeschlossen
Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien:	Die Muskelrelaxation kann länger anhalten
Immunsuppressive Substanzen (Ciclosporin):	Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen und Verschlimmerung oder Manifestation von latenten Infektionen. Bei Ciclosporin besteht zusätzlich erhöhte Gefahr zerebraler Krampfanfälle
Bupropion:	Die gleichzeitige Gabe mit systemischen Glukokortikoiden kann das Risiko von Krampfanfällen erhöhen
Fluorchinolone:	Das Risiko von Sehenerkrankungen, Sehnenentzündungen und Sehnenrissen ist erhöht

Einfluss auf Untersuchungsmethoden:

Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

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

Erfolgt 8 Wochen vor oder bis zu 2 Wochen nach einer aktiven Immunisierung eine Glukokortikoid-Behandlung, ist mit einer Verminderung oder einem Fehlen der Immunisierung zu rechnen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dexamethason passiert die Plazenta. Während der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten, darf die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen. Dexamethason Kalceks soll während der Schwangerschaft nur in lebensbedrohlichen Situationen angewendet werden. Bei einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Feten nicht auszuschließen. Die Verabreichung von Glukokortikoiden an trüchtige Tiere kann Fehlbildungen bei der fetalen Entwicklung einschließlich Gaumenspalten, intrauterine Wachstumsverzögerung und Effekte auf das Wachstum und die Entwicklung des Gehirns verursachen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Glukokortikoide zu einem gesteigerten Auftreten von kongenitalen

Anomalien wie Gaumenspalten/Lippenspalten beim Menschen führen. Siehe auch Abschnitt 5.3. Werden Glukokortikoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann. Studien haben ein erhöhtes Risiko für eine neonatale Hypoglykämie in Folge einer pränatalen Kurzzeitanwendung von Kortikosteroiden, einschließlich Dexamethason, bei Frauen mit einem Risiko für eine spätere Frühgeburt gezeigt.

Stillzeit

Glukokortikoide werden in die Muttermilch ausgeschieden. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden. Trotzdem ist die Indikation in der Stillzeit streng zu stellen. Sind aus Krankheitsgründen höhere Dosen erforderlich, soll abgestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

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

Es gibt bisher keine Hinweise darauf, dass Dexamethason Kalceks die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Gefahr von Nebenwirkungen ist bei der kurzfristigen Dexamethasontherapie gering. Es ist jedoch auf (häufig stressbedingte) Magen-Darm-Ulzera zu achten, die infolge der Kortikosteroid-Behandlung symptomarm verlaufen können, und auf Zeichen einer verminderten Glukosetoleranz und Infektionsresistenz.

Insbesondere bei einer Langzeitbehandlung (länger als ca. 2 Wochen) können Nebenwirkungen der Glukokortikoide auftreten, die als übersteigerte hormonelle Wirkung dem Cushing-Syndrom ähnlich sind.

Folgende Nebenwirkungen können auftreten, die sehr stark von Dosis und Therapiedauer abhängig sind und deren Häufigkeit daher nicht bekannt ist (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Maskierung von Infektionen, Manifestation, Verbreitung oder Reaktivierung von Infektionen (bakterielle, virale, fungale und parasitäre und opportunistische Infektionen), Fadenwurm-Aktivierung (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Blutbildveränderungen (mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyzythämie).

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Exanthem), schwere anaphylaktische Reaktionen wie Arrhythmien, Bronchospasmus, Hypo- oder Hypertonie, Kreislaufversagen, Herzstillstand, Schwächung der Immunabwehr.

Endokrine Erkrankungen

Cushing-Syndrom (z. B. Vollmondgesicht, Stammfettsucht), Inaktivierung oder Atrophie der Nebennierenrinde.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kalium-Ausscheidung (cave: Rhythmusstörungen), Gewichtszunahme, verminderte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus, gesteigerter Appetit, Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Psychose, Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Schlafstörungen, Labilität, Angstzustände, Manie, Halluzinationen, Suizidgedanken.

Erkrankungen des Nervensystems

Pseudotumor cerebri, Manifestation einer latenten Epilepsie und Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie.

Augenerkrankungen

Steigerung des Augeninnendrucks (Glaukom), Linsentrübung (Katarakt). Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, Verschlechterung einer bakteriellen Infektion der Kornea, Ptose, Mydriasis, Chemosis, iatrogene Skleraperforation, Chorioretinopathie. In sehr seltenen Fällen reversibler Exophthalmus (siehe auch Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen

Hypertrophe Kardiomyopathie bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Magenbeschwerden, Aktivierung und Entstehung von Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni, Pankreatitis (bei prädisponierten Patienten, z. B. aufgrund von Alkoholismus), gastrointestinale Blutungen, Perforationsgefahr bei Colitis ulcerosa.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Hautstreifen (Striae rubrae), Hautverdünnung (Atrophie), punktförmige Hautblutungen (Petechien), Blutergüsse (Ekchymosen), Steroidakne, periorale Dermatitis, Teleangiektasien, Hypertrichose, Veränderungen in der Hautpigmentierung.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Muskelschwäche, Muskelschwund (Atrophie), Myopathie, Sehnenerkrankungen, Sehnenentzündung, Sehnenruptur, Osteoporose, aseptische Knochennekrosen, Wachstumsverzögerung bei Kindern, epidurale Lipomatose.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Verzögerte Wundheilung.

Lokale Anwendung: Lokale Reizungen und Unverträglichkeitserscheinungen sind möglich (Hitzegefühl, länger anhaltende Schmerzen), besonders bei Anwendung am Auge. Die Entwicklung einer Hautatrophie und einer Atrophie des Unterhautgewebes an der Injektionsstelle kann nicht ausgeschlossen werden, wenn Kortikosteroide nicht sorgfältig in die Gelenkhöhle injiziert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH

4.9 Überdosierung

Akute Intoxikationen mit Dexamethason sind nicht bekannt. Bei Überdosierungen ist mit verstärkten Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) insbesondere auf Endokriniem, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt zu rechnen. Ein Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, rein, Glukokortikoide, ATC-Code: H02AB02

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

Mit einer biologischen Halbwertszeit von über 36 Stunden gehört Dexamethason zu den sehr lang wirksamen Glukokortikoiden. Auf Grund der langen Wirkungsdauer kann Dexamethason bei einer täglichen kontinuierlichen Gabe zu Kumulation und Überdosierung führen.

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

Glukokortikoide wie Dexamethason entfalten ihre biologische Wirkung durch Aktivierung der Transkription von Kortikoid-sensitiven Genen. Die entzündungshemmenden, immunsuppressiven und antiproliferativen Effekte werden u. a. durch verringerte Bildung, Freisetzung und Aktivität von Entzündungsmediatoren und durch Inhibierung der spezifischen Funktionen und der Migration von Entzündungszellen hervorgerufen. Zusätzlich wird die Wirkung sensibilisierter T-Lymphozyten und Makrophagen auf Targetzellen durch Kortikosteroide möglicherweise verhindert.

Behandlung von COVID-19

Die RECOVERY-Studie (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ ist eine forschungs-initiierte, individuell randomisierte, kontrollierte, offene, adaptive Plattform-Studie zur Bewertung der Wirkung möglicher Behandlungen von Patienten, die wegen COVID-19 im Krankenhaus behandelt werden.

Die Studie wurde in 176 Krankenhäusern im Vereinigten Königreich durchgeführt.

6425 Patienten erhielten randomisiert entweder Dexamethason (2104 Patienten) oder die übliche Standardtherapie (4321 Patienten). Bei 89 % der Patienten war eine SARS-CoV-2-Infektion im Labor bestätigt worden.

Bei Randomisierung erhielten 16 % der Patienten bereits eine invasive mechanische Beatmung oder extrakorporale Membranoxygenierung, 60 % erhielten nur Sauerstoff (mit oder ohne nicht-invasive Beatmung) und 24 % erhielten keine respiratorische Unterstützung.

Die Patienten waren im Mittel 66,1+/-15,7 Jahre alt. 36 % der Patienten waren weiblich. 24 % der Patienten wiesen in der Anamnese Diabetes auf, 27 % hatten Herz-Kreislauf-erkrankungen und 21 % eine chronische Lungenerkrankung.

¹ www.recoverytrial.net

Primärer Endpunkt

Die 28-Tage-Mortalitätsrate war mit 482 Todesfällen bei 2104 Patienten (22,9 %) in der Dexamethason-Gruppe signifikant niedriger als in der Standardtherapiegruppe mit 1110 von 4321 Patienten (25,7 %) (Ratenverhältnis [rate ratio, RR]: 0,83; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,75-0,93; $p < 0,001$).

In der Dexamethason-Gruppe war die Sterblichkeit bei den Patienten, die eine invasive mechanische Beatmung erhielten (29,3 % vs. 41,4 %; RR: 0,64; 95 %-KI: 0,51-0,81) sowie bei den Patienten, die nur zusätzlichen Sauerstoff ohne invasive mechanische Beatmung erhielten (23,3 % vs. 26,2 %; RR: 0,82; 95 %-KI: 0,72-0,94), niedriger als in der Standardtherapiegruppe.

Es gab keinen eindeutigen Effekt von Dexamethason bei Patienten, die bei der Randomisierung keine respiratorische Unterstützung erhielten (17,8 % vs. 14,0 %; RR: 1,19; 95 %-KI: 0,91-1,55).

Sekundäre Endpunkte

Die Patienten in der Dexamethasongruppe hatten einen kürzeren Aufenthalt im Krankenhaus als die in der Standardtherapiegruppe (median, 12 Tage vs. 13 Tage) und eine größere Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 28 Tagen aus dem Krankenhaus entlassen zu werden (RR: 1,10; 95 %-KI: 1,03-1,17).

In Übereinstimmung mit dem primären Endpunkt zeigte sich der größte Effekt hinsichtlich der Krankenhausentlassung innerhalb von 28 Tagen bei Patienten, die eine invasive mechanische Beatmung nach Randomisierung erhielten (RR: 1,48; 95%-KI: 1,16-1,90), gefolgt von der Gruppe, die nur Sauerstoff erhielt (RR: 1,15 ;95 %-KI: 1,06-1,24). Es zeigte sich kein positiver Effekt bei Patienten, die keinen Sauerstoff erhielten (RR: 0,96; 95 %-KI: 0,85-1,08).

Ergebnis	Dexamethason (N=2104)	Standardtherapie (N=4321)	Raten- /Risikoverhältnis (RR) (95%-KI)*
	<i>Anzahl/Gesamtzahl der Patienten (%)</i>		
Primärergebnis			
28-Tages-Mortalität	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundärergebnisse			
Entlassung aus dem Krankenhaus innerhalb von 28 Tagen	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invasive mechanische Beatmung oder Tod †	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invasive mechanische Beatmung	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Tod	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

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

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

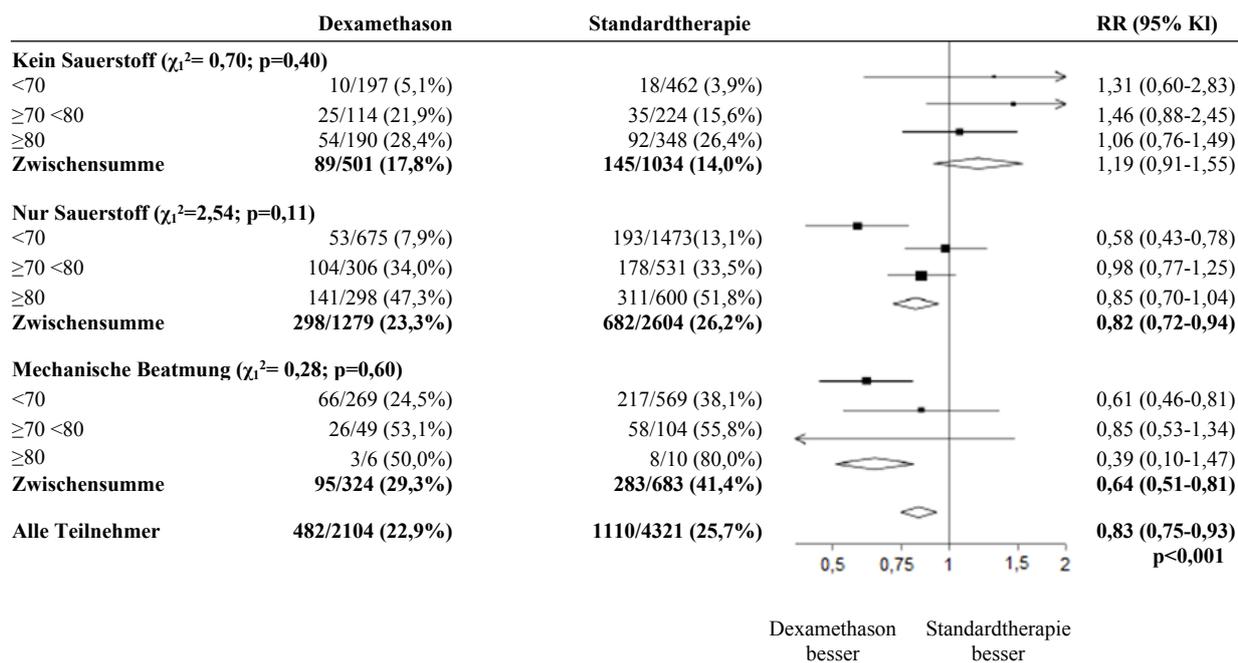
Sicherheit

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

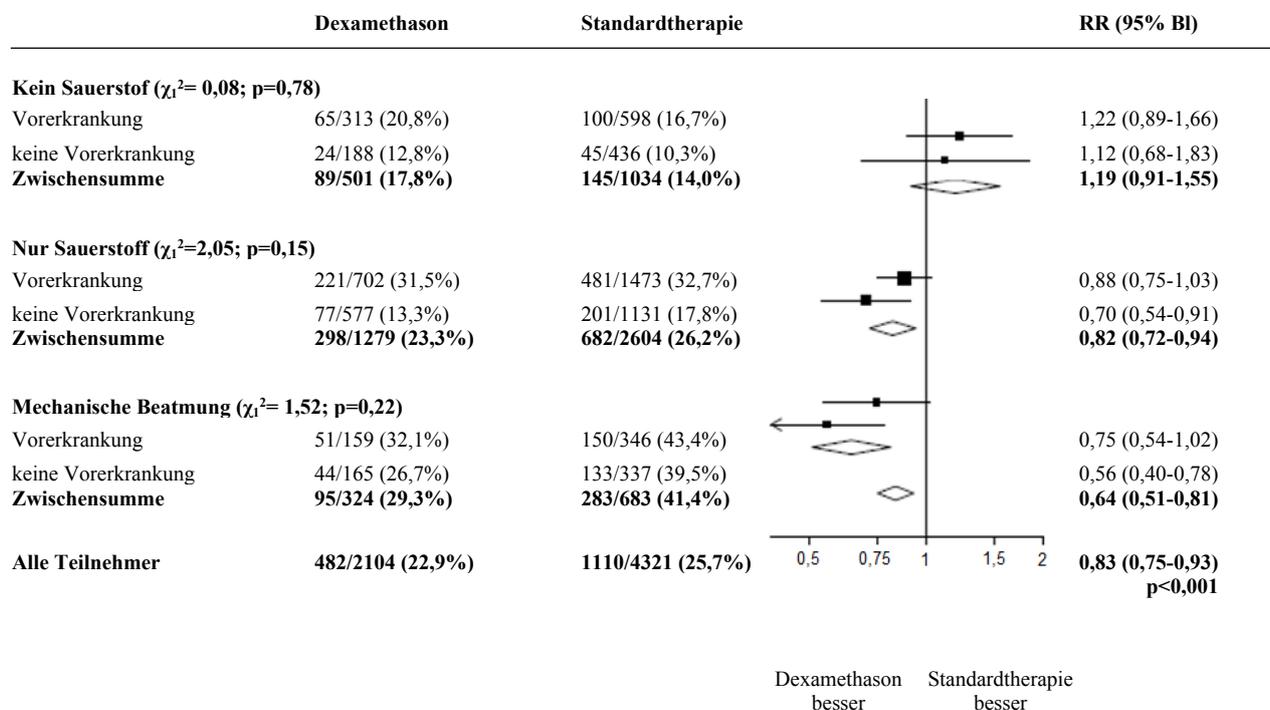
Subgruppenanalysen

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

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



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



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Dexamethason wird dosisabhängig vorwiegend an Plasma-Albumine gebunden. Bei sehr hohen Dosen zirkuliert der größte Anteil im Blut frei, d. h. nicht an Proteine gebunden. Bei Hypoalbuminämien steigt der Anteil des ungebundenen (wirksamen) Kortikoids.

Liquorgängigkeit

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

Beim Menschen werden vier Stunden nach der intravenösen Applikation von radioaktiv markiertem Dexamethason maximale Dexamethason-Liquorspiegel gemessen, die etwa 1/6 der gleichzeitigen Plasmakonzentration betragen.

Plazentagängigkeit

Wie alle Glukokortikoide kann auch Dexamethason die Plazentaschranke passieren, im Gegensatz zu den meisten anderen Kortikosteroiden jedoch unmetabolisiert.

Ausscheidung in die Muttermilch

Zu Dexamethason liegen keine Daten vor. Glukokortikoide werden in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Die Belastung des Säuglings beträgt dabei in der Regel weniger als 1/100 der systemisch der stillenden Mutter zur Verfügung stehenden Dosis. Trotzdem sollte bei der Anwendung höherer Dosen oder bei einer Langzeitbehandlung abgestellt werden.

Biotransformation

Nach intravenöser Injektion von Dexamethasonphosphat erfolgt die Esterabspaltung sehr rasch. Maximalwerte des freien Dexamethason-Alkohols werden nach 10 Minuten gemessen. Zum Teil erfolgt eine Metabolisierung durch Konjugierung mit Glukuron- oder Schwefelsäure in der Leber mit nachfolgender Ausscheidung hauptsächlich über die Nieren.

Elimination

Die Serum-Eliminationshalbwertszeit von Dexamethason beträgt beim erwachsenen Menschen im Mittel $4,1 \pm 1,3$ Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über die Nieren in Form des freien Dexamethason-Alkohols. Nierenschäden beeinflussen die Dexamethason-Elimination nicht wesentlich. Bei schweren Lebererkrankungen, z. B. Hepatitis, Leberzirrhose, sowie in der Schwangerschaft und bei Östrogenapplikation ist die Eliminationshalbwertszeit der Glukokortikoide verlängert. Dexamethasonphosphat wird beim Menschen hauptsächlich als Dexamethason ausgeschieden. Zu einem kleinen Teil erfolgt eine Hydrierung bzw. Hydroxylierung der Moleküle, wobei als Hauptmetaboliten 6-Hydroxydexamethason und 20-Dihydrodexamethason entstehen. 30-40% der im Urin ausgeschiedenen Menge sind beim Menschen an Glukuronsäure oder Schwefelsäure gebunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀ für Dexamethason beträgt nach einmaliger oraler Applikation innerhalb der ersten 7 Tage bei der Maus 16 g/kg Körpergewicht und bei der Ratte über 3 g/kg Körpergewicht. Nach einmaliger subkutaner Applikation beträgt die LD₅₀ innerhalb der ersten 7 Tage bei der Maus mehr als 700 mg/kg Körpergewicht und bei der Ratte etwa 120 mg/kg Körpergewicht.

Über einen Zeitraum von 21 Tagen beobachtet, verschieben sich diese Werte in niedrigere Bereiche, was als Folge schwerer Infektionskrankheiten, verursacht durch die hormonbedingte Immunsuppression, gedeutet wird.

Chronische Toxizität

Zur chronischen Toxizität bei Mensch und Tier liegen keine Erkenntnisse vor. Kortikoidbedingte Vergiftungserscheinungen sind nicht bekannt. Bei einer längerfristigen Therapie mit Dosen oberhalb von 1,5 mg/Tag muss mit ausgeprägten Nebenwirkungen gerechnet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

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

Reproduktionstoxizität

In tierexperimentellen Studien wurden bei Ratten, Mäusen, Hamstern, Kaninchen, Hunden und Primaten Gaumenspalten beobachtet, jedoch nicht bei Pferden und Schafen. In einigen Fällen waren diese Abweichungen mit Defekten des zentralen Nervensystems und Herzens kombiniert. Bei Primaten wurden nach Exposition Effekte im Gehirn beobachtet. Zudem kann das intrauterine Wachstum verzögert sein. Alle diese Effekte wurden bei hohen Dosen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kreatinin
Natriumcitrat (zur pH-Wert-Einstellung)
Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach dem Öffnen der Ampulle: Nach Anbruch ist das Arzneimittel sofort anzuwenden.

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 48 Stunden bei 25°C (vor Licht geschützt) und 2 bis 8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Lösung sofort anzuwenden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Lagerung und die Bedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Sofern die Verdünnung der gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2° bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch der Ampulle, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Injektionslösung ist in 1 ml oder 2 ml Klarglasampullen (Typ I) mit Sollbruchstelle (One-Point-Cut) abgefüllt. Die Ampullen sind mit einem spezifischen Farbringcode gekennzeichnet. Die Ampullen sind in Linern verpackt. Die Liner sind in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

3, 10, 25, 50 oder 100 Ampullen zu 1 ml

5, 10, 25, 50 oder 100 Ampullen zu 2 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Nach Anbruch ist das Arzneimittel sofort anzuwenden. Nicht verbrauchter Inhalt ist zu entsorgen.

Vor der Verwendung ist das Arzneimittel visuell zu überprüfen. Es dürfen nur klare Lösungen ohne Partikel verwendet werden.

Dexamethason Kalceks ist möglichst direkt intravenös zu verabreichen oder in den Infusionsschlauch zu injizieren. Die Injektionslösungen sind jedoch mit den folgenden Infusionslösungen (250 ml und 500 ml) kompatibel:

- 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Lösung
- 50 mg/ml (5%) Glukose-Lösung
- Ringerlösung,

Bei Kombination mit Infusionslösungen sind die Angaben der jeweiligen Hersteller zu ihren Infusionslösungen, einschließlich der Angaben zur Kompatibilität, zu Gegenanzeigen, Neben- und Wechselwirkungen, zu beachten.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland
Tel.: +371 67083320
E-Mail: kalceks@kalceks.lv

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140887

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.11.2021

10. STAND DER INFORMATION

01/2022

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.