

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Dexamethason-ratiopharm® 4 mg
Tabletten****Dexamethason-ratiopharm® 8 mg
Tabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG****Dexamethason-ratiopharm® 4 mg
Tabletten**

Jede Tablette enthält 4 mg Dexamethason.

**Dexamethason-ratiopharm® 8 mg
Tabletten**

Jede Tablette enthält 8 mg Dexamethason.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat
Die vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

**Dexamethason-ratiopharm® 4 mg
Tabletten**Gelblich-weiße, runde Tablette mit einseitiger
KreuzbruchkerbeDie Tablette kann in zwei gleiche Hälften
oder in vier gleiche Viertel geteilt werden.**Dexamethason-ratiopharm® 8 mg
Tabletten**Gelblich-weiße, runde Tablette mit einseitiger
BruchkerbeDie Tablette kann in gleiche Hälften geteilt
werden.**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete****Neurologie**Hirnödem (nur nach computertomogra-
phisch nachgewiesener Hirndrucksympto-
matik), ausgelöst durch Hirntumor, neuro-
chirurgische Eingriffe, Hirnabszess**Erkrankungen der Lunge und der
Atemwege**

Schwerer akuter Asthmaanfall

DermatologieOrale Anfangsbehandlung ausgedehnter,
schwerer, akuter, auf Glukokortikoide an-
sprechende Hautkrankheiten wie Erythro-
dermie, Pemphigus vulgaris, akute Ekzeme**Autoimmunerkrankungen/
Rheumatologie**Orale Anfangsbehandlung von Autoimmun-
erkrankungen wie systemischer Lupus ery-
thematoses, insbesondere viszerale Formen.Aktive Phasen von Systemvaskulitiden wie
Panarteriitis nodosa (bei gleichzeitig beste-
hender positiver Hepatitis-B-Serologie sollte
die Behandlungsdauer auf 2 Wochen be-
grenzt werden)Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer
progredienter Verlaufsform, z.B. schnell
destruierend verlaufende Formen und/oder
mit extraartikulären ManifestationenJuvenile idiopathische Arthritis mit schwerer
systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom)
oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozy-
klitis.

Rheumatisches Fieber mit Karditis

InfektiologieSchwere Infektionskrankheiten mit toxischen
Zuständen (z. B. Tuberkulose, Typhus; nur
bei gleichzeitiger antiinfektiöser Therapie)**Onkologie**

Palliativtherapie maligner Tumoren

Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-
induziertem Erbrechen im Rahmen anti-
emetischer Schemata**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Die Höhe der Dosierung ist abhängig von
der Art und Schwere der Erkrankung und
vom individuellen Ansprechen des Patten-
ten auf die Therapie. Im Allgemeinen wer-
den relativ hohe Initialdosen angewendet,
die bei akuten schweren Verlaufsformen
deutlich höher sein müssen als bei chroni-
schen Erkrankungen.Dexamethason steht in Form von Tabletten
zu 0,5, 2, 4 und 8 mg zur Verfügung. Die
Wahl der geeigneten Dosisstärke richtet sich
nach der Höhe der Anfangsdosis und der
Anzahl der über den Tag zu verteilenden
Dosen.Soweit nicht anders verordnet, gelten fol-
gende Dosierungsempfehlungen:**Neurologie****Hirnödem**Dosis in Abhängigkeit von Ursache und
Schweregrad initial 8–10 mg (bis 80 mg) i. v.,
anschließend 16–24 mg (bis 48 mg)/Tag
verteilt auf 3–4 (bis 6) Einzeldosen i. v. oder
oral über 4–8 Tage.Eine längerfristige, niedriger dosierte Gabe
von Dexamethason kann während der Be-
strahlung sowie bei der konservativen The-
rapie inoperabler Hirntumoren erforderlich
sein.**Erkrankungen der Lunge und der
Atemwege****Schwerer akuter Asthmaanfall
Erwachsene**So früh wie möglich 8–20 mg, weiterhin
bei Bedarf 8 mg alle 4 Stunden.**Kinder**0,15–0,3 mg/kg Körpergewicht (KG) i. v.
oder oral bzw. 1,2 mg/kg KG als Bolus ini-
tial, dann 0,3 mg/kg KG alle 4–6 Stunden.**Dermatologie****Akute Hautkrankheiten**Je nach Art und Ausmaß der Erkrankung
Tagesdosen von 8–40 mg, in Einzelfällen bis
100 mg. Anschließend Weiterbehandlung
in absteigender Dosierung.**Autoimmunerkrankungen/
Rheumatologie****Panarteriitis nodosa**6–15 mg/Tag (bei gleichzeitig bestehender
positiver Hepatitis-B-Serologie sollte die
Behandlungsdauer auf 2 Wochen begrenzt
werden).**Aktive Phasen von rheumatischen
Systemerkrankungen**Systemischer Lupus erythematoses
6–16 mg/Tag.**Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer
progredienter Verlaufsform**Bei schnell destruierend verlaufenden For-
men 12–16 mg/Tag, bei extraartikulären
Manifestationen 6–12 mg/Tag.**Juvenile idiopathische Arthritis mit
schwerer systemischer Verlaufsform
(Still-Syndrom) oder mit lokal nicht
beeinflussbarer Iridozyklitis**

12–15 mg/Tag.

Rheumatisches Fieber mit Karditis

12–15 mg/Tag.

Infektiologie**Schwere Infektionskrankheiten, toxische
Zustände (z. B. Tuberkulose, Typhus; nur
neben entsprechender antiinfektiöser
Therapie)**4–20 mg/Tag i. v. oder oral über einige Tage,
nur neben entsprechender antiinfektiöser
Therapie.**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 anti-
emetischer Schemata**10–20 mg vor Beginn der Chemotherapie,
danach erforderlichenfalls 2- bis 3-mal täg-
lich 4–8 mg über 1–3 Tage (mäßig emeto-
gene Chemotherapie) bzw. bis zu 6 Tage
(hoch emetogene Chemotherapie).**Art der Anwendung**Die Tabletten werden zu oder nach dem
Essen unzerkaut mit ausreichend Flüssig-
keit eingenommen. Bei der Therapie sollte
die Tagesdosis möglichst als Einzeldosis
morgens (zwischen 6.00 und 8.00 Uhr) ver-
abreicht werden (zirkadiane Therapie). Bei
Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung
eine Hochdosistherapie benötigen, ist je-
doch häufig eine mehrmalige tägliche Gabe
erforderlich um einen maximalen Effekt zu
erzielen.Je nach Grunderkrankung, klinischer Symp-
tomatik und Ansprechen auf die Therapie
kann die Dosis unterschiedlich schnell re-
duziert und die Behandlung beendet oder
der Patient auf eine möglichst niedrige Er-
haltungsdosis eingestellt werden, ggf. un-
ter Kontrolle des adrenalen Regelkreises.
Grundsätzlich sollten Dosis und Behand-
lungsdauer so hoch bzw. lang wie nötig
aber so gering bzw. kurz wie möglich ge-
halten werden. Der Dosisabbau sollte grund-
sätzlich stufenweise erfolgen.Bei einer im Anschluss an die Initialtherapie
für erforderlich gehaltene Langzeittherapie
sollte auf Prednison/Prednisolon umgestellt
werden, da es hierbei zu einer geringeren
Nebennierenrindensuppression kommt.Bei Hypothyreose oder bei Leberzirrhose
können vergleichsweise niedrige Dosierun-
gen ausreichen bzw. kann eine Dosisreduk-
tion erforderlich sein.**4.3 Gegenanzeigen**Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
oder einen der in Abschnitt 6. genannten
sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Nebennierenrinden(NNR)-Insuffizienz, die durch eine Glukokortikoid-Therapie 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 Dexamethason 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 Kortikoid-Ausweis ausgestellt werden.

Auch bei anhaltender NNR-Insuffizienz nach Therapieende kann die Gabe von Glukokortikoiden in körperlichen Stresssituationen erforderlich sein. Eine Therapie induzierte akute NNR-Insuffizienz kann durch langsame Dosisreduktion bei vorgesehenem Absetzen minimiert werden.

Die Behandlung mit Dexamethason kann durch die Immunsuppression zu einem erhöhten Risiko für bakterielle, virale, parasitäre, opportunistische sowie Pilzinfektionen führen. Die Symptomatik einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion kann verschleiert und somit die Diagnostik erschwert werden.

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

- akute Virusinfektionen (Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Keratitis herpetica)
- HBsAg-positive chronisch-aktive Hepatitis
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen
- systemische Mykosen und Parasitosen (z. B. Nematoden)
- bei Patienten mit Verdacht auf oder bestätigter Strongyloidiasis (Zwergfadenwurminfektion) können Glukokortikoide zur Aktivierung und Massenvermehrung der Parasiten führen
- 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 nur unter strenger Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei:

- Magen-Darm-Ulzera
- Osteoporose
- schwerer Herzinsuffizienz
- schwer einstellbarer Hypertonie
- schwer einstellbarem Diabetes mellitus
- psychiatrischen Erkrankungen (auch amnestisch), einschließlich Suizidalität: neurologische oder psychiatrische Überwachung wird empfohlen

- Eng- und Weitwinkelglaukom, ophthalmologische Überwachung und begleitende Therapie wird empfohlen
- Hornhautulzerationen und Hornhautverletzungen, ophthalmologische Überwachung und begleitende Therapie wird empfohlen

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

- schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation, möglicherweise auch ohne peritoneale Reizung
- Divertikulitis
- Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ)

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

Während der Anwendung von Dexamethason ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen.

Während der Behandlung mit Dexamethason 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 Dexamethasondosen kann eine Bradykardie auftreten.

Schwere anaphylaktische Reaktionen können auftreten.

Das Risiko von Sehnenbeschwerden, Tendinitis und von Sehnenrupturen ist erhöht, wenn Fluorchinolone und Glukokortikoide zusammen verabreicht werden.

Eine gleichzeitig bestehende Myasthenia gravis kann sich anfangs unter der Behandlung mit Dexamethason verschlechtern.

Impfungen mit Totimpfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Imperfolg bei höheren Dosierungen der Kortikoide beeinträchtigt werden kann.

Bei einer Langzeittherapie mit Dexamethason sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in 3-monatigen Abständen) angezeigt.

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

Abhängig von Dauer und Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Calcium-Stoffwechsel 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 Glukokortikoiden 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 Glukokortikoiden behandelt werden, besonders schwer verlaufen. Insbesondere gefährdet sind abwehrgeschwächte (immunsupprimierte) Patienten ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit Dexamethason Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Kinder und Jugendliche

In der Wachstumsphase von Kindern sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Dexamethason sorgfältig erwogen werden.

Die Therapie sollte zeitlich begrenzt oder bei Langzeittherapie alternierend erfolgen.

Ältere Patienten

Da ältere Patienten ein erhöhtes Osteoporoserisiko haben, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Dexamethason sorgfältig abgewogen werden.

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

Dexamethason-ratiopharm® Tabletten enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Dexamethason-ratiopharm® Tabletten** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Östrogene (z. B. Ovulationshemmer)

Die Halbwertszeit der Glukokortikoide kann verlängert sein. Deshalb kann die Kortikoid-Wirkung verstärkt werden.

Antazida

Bei gleichzeitiger Gabe von Aluminium- oder Magnesiumhydroxid kann es zu einer Reduktion der Resorption von Glukokortikoiden mit verminderter Wirksamkeit von Dexamethason kommen. Die Einnahme der beiden Arzneimittel sollte daher im zeitlichen Abstand erfolgen (2 Stunden).

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate und Primidon:

Die Kortikoid-Wirkung kann vermindert werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren wie Ketoconazol und Itraconazol:

Die Kortikoid-Wirkung kann verstärkt werden.

Ephedrin

Der Metabolismus von Glukokortikoiden kann beschleunigt und hierdurch deren Wirksamkeit vermindert werden.

ACE-Hemmstoffe

Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.

Herzglykoside

Die Glykosid-Wirkung kann durch Kalium-Mangel verstärkt werden.

Saluretika/Laxantien

Die Kalium-Ausscheidung kann verstärkt werden.

Antidiabetika

Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

Cumarin-Derivate

Die Antikoagulanzen-Wirkung kann abgeschwächt werden. Eine Dosisanpassung des Antikoagulanzen kann bei gleichzeitiger Anwendung notwendig sein.

Nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR), Salizylate und Indometacin

Die Gefahr von Magen-Darm-Ulcerationen und -Blutungen wird erhöht.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Die Muskelrelaxation kann länger anhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Atropin, andere Anticholinergika

Zusätzliche Augeninnendruck-Steigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Dexamethason sind möglich.

Praziquantel

Durch Kortikosteroide ist ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut möglich.

Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin

Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien.

Somatropin

Die Wirkung von Somatropin kann unter Langzeittherapie vermindert werden.

Protirelin

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

Immunsuppressive Substanzen

Erhöhte Infektanfälligkeit und mögliche Verschlimmerung oder Manifestation latenter Infektionen.

Zusätzlich für Ciclosporin

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

Fluorchinolone

Fluorchinolone können das Risiko für Sehnenbeschwerden erhöhen.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden

Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dexamethason passiert die Plazenta. Während der Schwangerschaft, besonders in den ersten 3 Monaten soll die Anwendung

nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Feten nicht auszuschließen. Die Gabe von Glukokortikoiden 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 Glukokortikoide zu einer erhöhten Inzidenz an congenitalen Fehlbildungen beim Menschen, wie Lippen-/Gaumenspalte, führen (siehe 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.

Stillzeit

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

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

Bisher liegen keine Hinweise vor, dass Dexamethason die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt, gleiches gilt auch für Arbeiten ohne sicheren Halt.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen können auftreten, die sehr stark von Dosis und Therapie-dauer abhängig sind und deren Häufigkeit daher nicht angegeben werden kann:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Maskierung von Infektionen, Manifestation und Exazerbation von Virusinfektionen, Pilzinfektionen, bakterieller, parasitärer sowie opportunistischer Infektionen, Aktivierung einer Strongyloidiasis.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyzythämie.

Erkrankungen des Immunsystems

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

Endokrine Erkrankungen

Adrenale Suppression und Induktion eines Cushing-Syndroms (typische Symptome Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kalium-Ausscheidung (cave: Rhythmusstörungen), Gewichtszunahme, vermin-

derte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, Appetitsteigerung.

Psychiatrische Erkrankungen

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

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

Katarakt, insbesondere mit hinterer subcapsulärer Trübung, Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, Verschlechterung bakterieller Entzündungen an der Kornea, Ptosis, Mydriasis, Chemosis, iatrogene sklerale Perforation.

Gefäßerkrankungen

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Magen-Darm-Ulzera, gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis, Magenbeschwerden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Striae rubrae, Atrophie, Teleangiektasien, Petechien, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, rosacea-artige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Myopathie, Muskelatrophie und -schwäche, Osteoporose (dosisabhängig, auch bei nur kurzer Anwendung möglich), aseptische Knochennekrosen, Sehnenbeschwerden, Tendinitis, Sehnenruptur, epidurale Lipomatose, Wachstumshemmung bei Kindern.

Hinweis:

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Störungen der Sexualhormonsekretion (in Folge davon Auftreten von unregelmäßiger Menstruation bis hin zur Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Verzögerte Wundheilung.

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 ÜberdosierungSymptome

Akute Intoxikationen mit Dexamethason sind nicht bekannt. Bei chronischer Überdosierung ist mit verstärkten Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8.) insbesondere auf Endokrinium, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt zu rechnen.

Therapie

Ein Gegenmittel zu Dexamethason ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Glukokortikoid
ATC-Code: H02AB02

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

Dexamethason besitzt eine etwa 7,5-mal stärkere glukokortikoide Wirkung als Prednisolon und Prednison, im Vergleich zu Hydrocortison ist es 30-mal stärker wirksam, mineralokortikoide 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 Inhibition der spezifischen Funktionen und der Migration von Entzündungszellen hervorgerufen. Zusätzlich wird die Wirkung sensibilisierter T-Lymphozyten und Makrophagen auf Targetzellen durch Kortikosteroide möglicherweise verhindert.

Bei einer notwendigen Kortikoid-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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dexamethason wird nach oraler Applikation im Magen und Dünndarm rasch und fast vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt 80–90 %. Maximale Blutspiegel werden zwischen 60 und 120 min erreicht. 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) Kortikoids.

Die (Serum)-Eliminationshalbwertszeit von Dexamethason beträgt beim Erwachsenen im Mittel ca. 250 min (+/- 80 min). Aufgrund der langen biologischen Halbwertszeit von über 36 Stunden kann Dexamethason bei einer täglichen kontinuierlichen Gabe zu Kumulation und Überdosierung führen.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit● **Akute Toxizität**

Die LD₅₀ für Dexamethason beträgt nach einmaliger oraler Applikation innerhalb der ersten 7 Tage bei der Maus 16 g/kg KG und bei der Ratte über 3 g/kg KG. Nach 1-maliger subkutaner Applikation beträgt die LD₅₀ bei der Maus mehr als 700 mg/kg KG und bei der Ratte etwa 120 mg/kg KG innerhalb der ersten 7 Tage.

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

● **Chronische Toxizität**

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

● **Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial**

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

● **Reproduktionstoxizität**

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister, bestehend aus einer 20 µm Aluminiumfolie und einer 250 µm PVC-Folie.

**Dexamethason-ratiopharm® 4 mg
Tabletten**

Packung mit 20 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten
Packung mit 20 Tabletten (Klinikpackung)*
Packung mit 50 Tabletten (Klinikpackung)*
Packung mit 100 Tabletten (Klinikpackung)*
* Zur Anwendung an mehr als einem Patienten

**Dexamethason-ratiopharm® 8 mg
Tabletten**

Packung mit 20 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten
Packung mit 20 Tabletten (Klinikpackung)*
Packung mit 50 Tabletten (Klinikpackung)*
Packung mit 100 Tabletten (Klinikpackung)*
* Zur Anwendung an mehr als einem Patienten

HDPE-Flaschen
Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

**Dexamethason-ratiopharm® 4 mg
Tabletten**
54668.00.00

**Dexamethason-ratiopharm® 8 mg
Tabletten**
54668.01.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. Dezember 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
25. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Dexamethason-ratiopharm®

Für **Dexamethason-ratiopharm® 4 mg Tabletten** wurde keine aktuelle Bioverfügbarkeitsuntersuchung durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von **Dexamethason-ratiopharm® 8 mg Tabletten** dokumentiert. Es darf hier gemäß CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamen Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

Für **Dexamethason-ratiopharm® 8 mg Tabletten** wurde im Jahr 2000 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Dexamethason nach Einmalgabe von 1 Tablette **Dexamethason-ratiopharm® 8 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Dexamethason-ratiopharm® 8 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	77,42 ± 22,74	80,08 ± 14,16
t _{max} [h]	1,60 ± 0,69	1,22 ± 0,49
AUC [h × ng/ml]	459,16 ± 141,18	454,29 ± 124,04

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

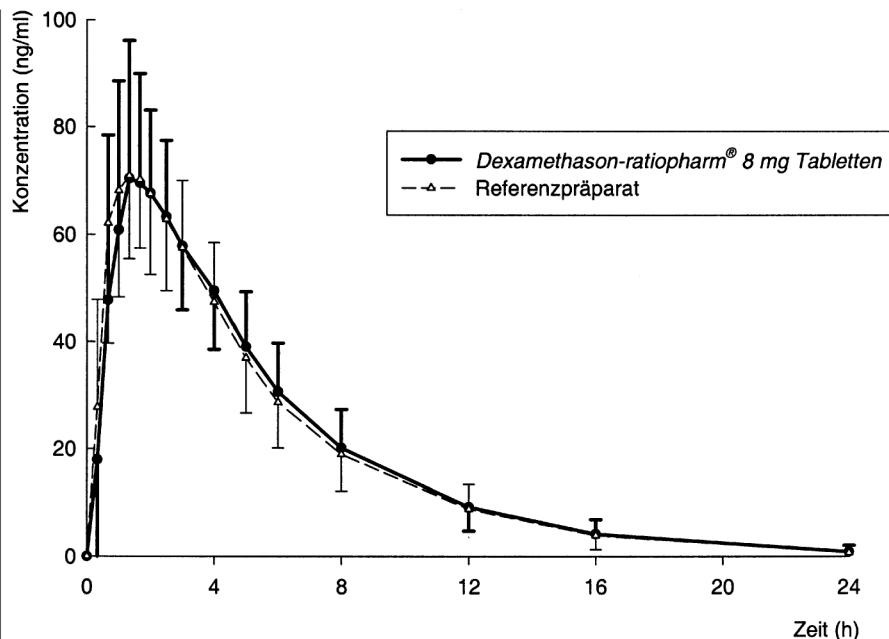
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Dexamethason-ratiopharm® 8 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 101,07 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.



Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Dexamethason nach Einmalgabe von 1 Tablette **Dexamethason-ratiopharm® 8 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat.