

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fortecortin 40 mg – Ampulle
Fortecortin 100 mg – Ampulle

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fortecortin 40 mg – Ampulle:
1 Ampulle (5 ml) enthält 43,72 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat Dinatriumsalz
entsprechend 40 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat.

Sonstige Bestandteile: weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml

Fortecortin 100 mg – Ampulle:
1 Ampulle (10 ml) enthält 109,3 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat Dinatriumsalz
entsprechend 100 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat.

Sonstige Bestandteile: weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose Lösung
Fortecortin 40 mg – Ampulle / Fortecortin 100 mg – Ampulle
pH-Wert 6,7 – 8,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

1. Pharmakodynamische Therapie von Notfällen

Eine Reihe akuter lebensbedrohender Zustände können durch hohe intravenöse Gaben von Fortecortin in Kombination mit pathogenetisch adäquaten Maßnahmen entscheidend beeinflusst oder überwunden werden. Dazu gehören besonders:

- Behandlung und Prophylaxe eines Hirnödems bei Hirntumoren (postoperativ und nach Röntgenbestrahlung) und nach Rückenmarkstraumen
- Schwere allergische Reaktionen wie Quincke-Ödem, Glottis-Ödem bis zu anaphylaktischen Schockzuständen (z.B. Kontrastmittelzwischenfall) in Kombination mit Adrenalin, Antihistaminika und entsprechender Volumensubstitution (cave Mischspritze)
- hypovolämischer und polytraumatischer Schock, der nicht allein auf Volumensubstitution, Sauerstoffzufuhr und Korrektur der Azidose anspricht (Prophylaxe der Schocklunge)
- Status asthmaticus (unbedingt simultan mit Sympathomimetika)
- Lungenödem infolge Inhalation oder Aufnahme toxischer Substanzen (z.B. Chlorgase, Paraquat, Isocyanid, Schwefelwasserstoff, Phosgen, Nitrosegase). Wenn möglich, sollten außerdem frühzeitig hohe Dosen von Glukokortikoiden inhaliert bzw. aus Dosieraerosolen verabreicht werden.

- Transplantatabstoßungskrisen

2. Perakute Formen bzw. akute Schübe von Krankheiten mit hoher entzündlicher oder immunologischer Aktivität können Indikationen für eine zeitlich begrenzte hochdosierte intravenöse Therapie darstellen, wenn es auf einen möglichst raschen Wirkungseintritt ankommt oder eine perorale Applikation unmöglich ist.

Das sind unter anderem

- akute schwere Dermatosen wie Pemphigus vulgaris, Erythrodermie, Lyell-Syndrom,
- Komedikation bei schweren Blutkrankheiten wie akute idiopathische thrombozytopenische Purpura, hämolytische Anämien mit schwerer Hämolyse und Hb-Werten unter 6 g% sowie die akute rheumatische Karditis.

Fortecortin wird angewendet zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung ist von der Schwere des Krankheitsbildes und der individuellen Reaktion des Patienten abhängig. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Indikation. Als Dosierungsrichtlinien können gelten:

| Indikation | Initialdosis | Weiterbehandlung | Anmerkung |
|--|---|--|---|
| Prophylaxe und Behandlung akuter Hirnödemformen (z.B. nach Rückenmarks-Trauma) | 40 - 100 mg i.v. | 4 - 8 mg i.m. oder i.v. in 2 - 4stündigem Abstand über ca. 8 Tage. | |
| Glottisödem, Quincke-Ödem | 40 mg i.v. oder i.m | Bei Bedarf wiederholen. | Sedierung, ggf. Intubation und Beatmung |
| Anaphylaktischer Schock | 100 mg i.v. (Erwachsene) 40 mg i.v. (Kinder) | | Zuerst Adrenalin langsam i.v. (1 ml/g auf 10 ml verdünnen). Nicht zusammen mit Ca, Digitalis oder Strophantin! |
| Hypovolämischer und polytraumatischer Schock | 100 - 200 mg i.v. (Erwachsene) 40 mg i.v. (Kinder) | Wiederholung nach 4 - 12 Stunden oder 20 - 40 mg alle 6 Stunden über 2 - 3 Tage. | Gleichzeitig Volumensubstitution und Azidosekorrektur. |
| Status asthmaticus | 8-40 mg i.v. | Bei Bedarf im Abstand von 4 Stunden 8 mg Dexamethason wiederholen. | Daneben Sympathomimetika, ev. auch Aminophyllin und Sekretolytika. |
| Lungenödem infolge Inhalation oder Aufnahme toxischer Substanzen (z.B. Reizgase) | 100 mg i.v. | 20 - 40 mg i.v. alle 6 Stunden bis über mehrere Tage. | Wenn möglich, sollen außerdem frühzeitig hohe Dosen von Glukokortikoiden inhaliert bzw. aus Dosieraerosolen verabreicht werden. |
| Transplantatabstoßungskrisen | 100 mg i.v. | Wiederholung alle 24 Stunden über 7 Tage. | |

| | | | |
|--|---|--|---|
| Akute Dermatosen und akute Blutkrankheiten (Initialbehandlung) | 20 - 40 mg i.v. | Wiederholung alle 24 Stunden nach Bedarf abhängig von der Symptomatik. | Nach Besserung der Symptomatik orale Kortikoide in fallender Dosierung. |
| Rheumatische Karditis | Erwachsene 8-16 mg bis 40 mg in schweren Fällen Kinder und Jugendliche 015-0,3 mg/kg/d . | | |

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 und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) 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.

Art der Anwendung:

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

Fortecortin wird langsam (2 – 3 Minuten) intravenös injiziert oder infundiert, kann aber, sofern Venenschwierigkeiten bestehen und die Kreislauffunktion intakt ist, auch intramuskulär verabreicht werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der Indikation.

Bei Hypothyreose oder bei Leberzirrhose können vergleichsweise niedrige Dosierungen ausreichen bzw. kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Die Infiltration ohne kausale Zusatzbehandlung ist bei Infektionen im Anwendungsbereich kontraindiziert, ebenso die subkonjunktivale Anwendung bei virus-, bakterien und mykosebedingten Augenerkrankungen sowie Verletzungen und ulzerösen Prozessen der Hornhaut.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Abruptes Absetzen einer mehr als 10 Tage durchgeführten Medikation kann zum Auftreten einer akuten Nebenniereninsuffizienz führen. Deshalb ist bei vorgesehenem Absetzen die Dosis langsam zu reduzieren. 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 Fortecortin zu besonderen körperlichen Stress-Situationen (Unfall, Operation, Geburt u. a.), kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden. Auch bei anhaltender NNR-Insuffizienz nach Therapieende kann die Gabe von Glucocorticoiden in körperlichen Stress-Situationen erforderlich sein.

Fortecortin – Ampullen sollten bei intravenöser Anwendung langsam (2 - 3 Minuten) injiziert werden, da bevorzugt bei zu rascher Injektion kurzfristige, bis zu 3 Minuten anhaltende, an sich harmlose Nebenwirkungen in Form von unangenehmem Kribbeln oder Parästhesien auftreten können.

Bei lokaler Anwendung mögliche systemische Neben- und Wechselwirkungen beachten.

Eine Behandlung mit Fortecortin kann das Risiko von bakteriellen, viralen, fungalen, parasitischen und opportunistischen Infektionen auf Grund der immunsuppressiven Wirkung verstärken. Die Symptome einer manifestierten oder sich entwickelnden Infektion können verschleiert sein, was die Diagnose schwieriger machen kann. Latente Infektionen, wie z.B. Tuberkulose oder Hepatitis B können reaktiviert werden.

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

Spezielle Vorsicht ist bei folgender Situation geboten:

- Akute und chronische bakterielle Infektionen: Gezielte antibiotische Therapie
- bei Tuberkulose in der Anamnese Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz.
- Systemische Mykosen: Gleichzeitige antimykotische Therapie. Corticosteroide können bakterielle Infektionen und Pilzinfektionen (Candida-Infektionen) begünstigen.
- bestimmte Parasitosen (Amöbeninfektion, Nematoden): Gleichzeitige antiparasitäre Therapie. Bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem Fadenwurm-Befall, können Glucocorticoide zu einer Aktivierung und Verbreitung führen.
- 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.
- Magen- oder Darmgeschwüre: Gleichzeitige Therapie mit Ulkusmitteln, sowie sorgfältige Beobachtung (einschließlich Röntgenkontrolle oder Gastroskopie).
- Osteoporose: Abhängig von Dauer und Dosierung der Behandlung ist ein negativer Einfluss auf den Kalzium Metabolismus zu erwarten, sodass eine zusätzliche Gabe von Kalzium notwendig ist und Vitamin D empfohlen wird. Bei Patienten mit bereits bestehender Osteoporose sollte eine zusätzliche Behandlung überlegt werden. Bei schwerer Osteoporose nur bei vitaler Indikation bzw. nur kurzfristig verwenden. Im Alter sollte eine besondere Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen und auf Nebenwirkungen wie Osteoporose geachtet werden.
- schwer einstellbarer Bluthochdruck: Kombinierte antihypertone Behandlung und regelmäßige Kontrolle.
- Diabetes mellitus: Klinische Überwachung und Anpassung der antidiabetischen Therapie.
- akute Virusinfektionen (Hepatitis B, Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Keratitis herpetica)
- Psychiatrische Anamnese einschließlich Selbstmordrisiko (auch in der Patientenvorgeschichte): Neurologische oder psychiatrische Überwachung wird vorgeschlagen.
- Eng- und Weitwinkelglaukom; Hornhautulcerationen und Hornhautverletzungen: Engmaschige augenärztliche Überwachung und Therapie.
- Herz- oder Niereninsuffizienz: gleichzeitige effektive Therapie der Grunderkrankung und laufende Kontrolle.
- Myasthenia gravis: anfängliche Symptomverschlechterung nach Gabe von Corticoiden ist möglich, daher sorgfältige, vorsichtige Wahl der Startdosis.

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

- 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 Glucocorticoiddosis fehlen.

Phäochromozytom-Krise

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

Das Risiko von Sehnerkrankungen, Sehnenentzündungen und Sehnenrissen nimmt mit gleichzeitiger Einnahme von Fluorquinolonen und Corticosteroiden zu.

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.

Schwere anaphylaktische Reaktionen können auftreten.

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 Serum-Kalium-Spiegel zu überwachen. Sorgfältige Überwachung ist auch bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz angezeigt.

Frauen sollten den Arzt von einer bestehenden bzw. eingetretenen Schwangerschaft verständigen.

Unter hohen Dexamethason Dosen kann eine Bradykardie auftreten.

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.

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.

Hypertrophe Kardiomyopathie

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

Ältere Patienten:

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

Kinder und Jugendliche

Frühgeborene: Verfügbare Daten weisen auf Langzeit-Nebenwirkungen der neuronalen 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.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

| | |
|---|---|
| Digitalisglykoside: | Glykosidwirkung durch Kaliummangel verstärkt |
| Saluretika: | Zusätzliche Kaliumausscheidung |
| Antidiabetika: | Blutzuckersenkung vermindert |
| Cumarin-Derivate: | Gerinnungshemmung abgeschwächt oder verstärkt. Dosisanpassung ist notwendig, wenn es gleichzeitig verabreicht wird. |
| Ephedrin: | Kortikoidwirkung vermindert |
| Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate, Primidon und andere Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren: | Kortikoidwirkung vermindert |
| Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Cobicistat, Makrolid-Antibiotika und andere Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren: | 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. |
| Nichtsteroidale Antiphlogistika/ Antirheumatika (z.B. Salizylate und Indometacin): | Erhöhte gastrointestinale Ulzerationen und Blutungsgefahr |
| Östrogen-hältige Kontrazeptiva: | Kortikoidwirkung verstärkt |
| Praziquantel: | Herabsetzung der Praziquantel-Konzentration im Blut möglich |
| ACE-Hemmstoffe: | Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen |
| Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin: | Erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien |
| Somatropin: | Somatropinwirkung bei Langzeitgabe vermindert |
| Laxanzien: | Kaliumverlust verstärkt |
| 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. |

| | |
|-----------------------------------|--|
| Atropin, andere Anticholinergika: | Zusätzliche Augeninnendrucksteigerung nicht ausgeschlossen |
| Fluorochinolone: | Risiko von Sehnenerkrankungen, 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 und bis 2 Wochen nach einer aktiven Immunisierung eine Glukokortikoidbehandlung, so ist mit einer Verminderung oder einem Fehlen der Immunisierung zu rechnen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dexamethason passiert die Placenta. Während der Schwangerschaft, besonders in den ersten drei Monaten soll die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen. Anwendung von Fortecortin in der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation. Die Verabreichung von Kortikosteroiden an trächtige Tiere kann Missbildungen der fetalen Entwicklung einschließlich Gaumenspalten, intrauterine Wachstumsretardierung und Effekte auf das Wachstum und die Entwicklung des Gehirns verursachen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Kortikosteroide zu gesteigertem 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 gehen in die Muttermilch über. 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.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Gefahr von Nebenwirkungen ist bei der kurzfristigen Dexamethasontherapie gering. Man achte jedoch auf Magen- und Darmulcera (oft stressbedingt), die infolge der Kortikoidbehandlung symptomarm verlaufen können, und auf die Herabsetzung der Glucosetoleranz und Infekteresistenz.

Vor allem bei Langzeitbehandlung (länger als ca. 2 Wochen) können Nebenwirkungen der Glukokortikoide auftreten, die als übersteigerte Hormonwirkung 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, Manifestierung, Verbreitung oder Reaktivierung von Infektionen (bakterielle, virale, fungale und parasitische und opportunistische Infektionen), Fadenwurm-Aktivierung. (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Erkrankungen des Immunsystems

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

Endokrine Erkrankungen

Cushing-Syndrom (wie z. B. Vollmondgesicht, Stammfettsucht), Inaktivität bzw. Atrophie der Nebennierenrinde.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung (cave Rhythmusstörungen!), Gewichtszunahme, verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, gesteigerter Appetit, Hypercholesterinämie und Hypertriglycidämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Psychose, Depressionen, Gereiztheit, Euphorie, Schlafstörungen, Labilität, Angst, Manie, Halluzination, Lebensmüdigkeit.

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 Cornea, Ptose, Mydriasis, Chemosis, iatrogen Sklera Perforation, Chorioretinopathie. In sehr seltenen Fällen reversibler Exophthalmus, bei subkonjunktivaler Anwendung Herpes simplex Keratitis, Korneaperforation bei bestehender Keratitis, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen

hypertrophe Kardiomyopathie bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Muskelschwäche, Muskelschwund (Atrophie), Myopathie, Sehnenkrankungen, Sehnenentzündung, Sehnenriss, Osteoporose, aseptische Knochennekrosen, Wachstumsverzögerung bei Kindern, epidurale Lipomatosis.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

verzögerte Wundheilung

Bei Fortecortin handelt es sich um ein Arzneimittel zur kurzfristigen Anwendung. Bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung von Fortecortin über einen längeren Zeitraum sind weitere Nebenwirkungen zu beachten, wie sie für Glukokortikoid-haltige Arzneimittel zur Langzeitanwendung beschrieben sind.

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 Corticosteroide 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

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

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: Corticosteroide zur systemischen Anwendung; Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein; 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 glucocorticoid Wirkung als Prednisolon und Prednison, im Vergleich zu Hydrocortison ist es 30mal stärker wirksam, mineralcorticoid Wirkungen fehlen.

Glucocorticoide wie Dexamethason entfalten ihre biologische Wirkung durch Aktivierung der Transkription von corticoidsensitiven 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 Suppressierbarkeit der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse hängt u. a. auch von individuellen Faktoren ab.

Die Cushing-Schwellendosis beträgt 1,5 mg/die.

Die RECOVERY-Studie (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY,) 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 nur 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 Herzerkrankungen und 21% eine chronische Lungenerkrankung.

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 | Standardtherapie | Raten-/Risiko- |
|---|-------------------------------------|------------------|------------------|
| | (N=2104) | (N=4321) | Verhältnis (RR) |
| | Anzahl/Gesamtzahl der Patienten (%) | | |
| 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

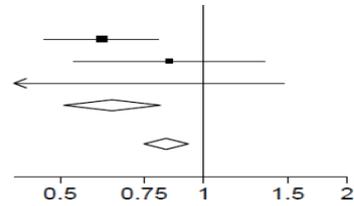
Es gab vier schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) im Zusammenhang mit der Studienbehandlung: zwei SAEs einer Hyperglykämie, ein SAE einer steroidinduzierten Psychose und ein SAE einer oberen Magen-Darm-Blutung. Alle Ereignisse klangen ab.

Subgruppenanalysen

Auswirkungen der Zuordnung zur DEXAMETHASON-Gruppe auf die 28-Tage-Mortalität, nach Alter und der randomisiert erhaltenen Atemunterstützung

| | Dexamethason | Standardtherapie | | RR (95% KI) |
|--|---------------------------|-------------------------|--|-----------------------------|
| Kein Sauerstoff ($\chi_1^2=0,70$; $p=0,40$) | | | | |
| <70 | 10/197 (5,1%) | 18/462 (3,9%) | | 1,31 (0,60-2,83) |
| ≥70 <80 | 25/114 (21,9%) | 35/224 (15,6%) | | 1,46 (0,88-2,45) |
| ≥80 | 54/190 (28,4%) | 92/348 (26,4%) | | 1,06 (0,76-1,49) |
| Zwischensumme | 89/501 (17,8%) | 145/1034 (14,0%) | | 1,19 (0,91-1,55) |
| Nur Sauerstoff ($\chi_1^2=2,54$; $p=0,11$) | | | | |
| <70 | 53/675 (7,9%) | 193/1473 (13,1%) | | 0,58 (0,43-0,78) |
| ≥70 <80 | 104/306 (34,0%) | 178/531 (33,5%) | | 0,98 (0,77-1,25) |

| | | | |
|---|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| ≥80 | 141/298 (47,3%) | 311/600 (51,8%) | 0,85 (0,70- 1,04) |
| Zwischensumme | 298/1279 (23,3%) | 682/2604 (26,2%) | 0,82 (0,72- 0,94) |
| Mechanische Beatmung ($\chi_1^2=0,28$; $p=0,60$) | | | |
| <70 | 66/269 (24,5%) | 217/569 (38,1%) | 0,61 (0,46- 0,81) |
| ≥70 <80 | 26/49 (53,1%) | 58/104 (55,8%) | 0,85 (0,53- 1,34) |
| ≥80 | 3/6 (50,0%) | 8/10 (80,0%) | 0,39 (0,10- 1,47) |
| Zwischensumme | 95/324 (29,3%) | 283/683 (41,4%) | 0,64 (0,51- 0,81) |
| Alle Teilnehmer | 482/2104 (22,9%) | 1110/4321 (25,7%) | 0,83 (0,75- 0,93) |
| | | | p <0,001 |

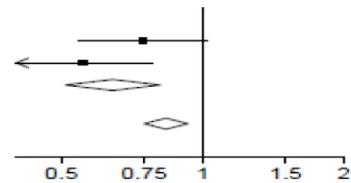


Dexamethason besser Standardtherapie besser

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

| | Dexamethason | Standardtherapie | | RR (95% KI) |
|--|---------------------------|-------------------------|--|----------------------------------|
| Kein Sauerstoff ($\chi_1^2=0,08$; $p=0,78$) | | | | |
| Vorerkrankung | 65/313 (20,8%) | 100/598 (16,7%) | | 1,22 (0,89- 1,66) |
| keine Vorerkrankung | 24/188 (12,8%) | 45/436 (10,3%) | | 1,12 (0,68- 1,83) |
| Zwischensumme | 89/501 (17,8%) | 145/1034 (14,0%) | | 1,19 (0,91- 1,55) |
| Nur Sauerstoff ($\chi_1^2=2,05$; $p=0,15$) | | | | |
| Vorerkrankung | 221/702 (31,5%) | 481/1473 (32,7%) | | 0,88 (0,75- 1,03) |
| keine Vorerkrankung | 77/577 (13,3%) | 201/1131 (17,8%) | | 0,70 (0,54- 0,91) |

| | | | |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|--|
| Zwischensumme | 298/1279 (23,3%) | 682/2604 (26,2%) | 0,82 (0,72- 0,94) |
| Mechanische Beatmung ($\chi_1^2=1,52$; p=0,22) | | | |
| Vorerkrankung | 51/159 (32,1%) | 150/346 (43,4%) | 0,75 (0,54- 1,02) |
| keine Vorerkrankung | 44/165 (26,7%) | 133/337 (39,5%) | 0,56 (0,40- 0,78) |
| Zwischensumme | 95/324 (29,3%) | 283/683 (41,4%) | 0,64 (0,51- 0,81) |
| Alle Teilnehmer | 482/2104 (22,9%) | 1110/4321 (25,7%) | 0,83 (0,75- 0,93) |
| | | | p <0,001 |



Dexamethason besser Standardtherapie besser

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Dexamethason wird dosisabhängig vorwiegend an Plasmaalbumine gebunden. Bei sehr hohen Konzentrationen liegt der größte Anteil im Blut frei, d.h. nicht an Eiweiß gebunden, vor. Bei Hypalbuminämien steigt der Anteil des ungebundenen (wirksamen) Kortikoids. Die biologische Halbwertszeit (das zeitliche Ausmaß der biologischen Wirkung) beträgt bei Dexamethason 36-72 Stunden.

Liquorgängigkeit

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 Kortikoiden jedoch unmetabolisiert.

Übergang in die Muttermilch

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

Biotransformation

Nach intravenöser Injektion von Dexamethason-21-dihydrogenphosphat erfolgt die Esterspaltung sehr rasch. Maximalwerte des freien Dexamethasonalkohols werden nach 10 Minuten gemessen. Zum Teil erfolgt eine Metabolisierung durch Konjugierung mit Glukuron- oder Schwefelsäure in der Leber mit nachfolgender Ausscheidung hauptsächlich durch die Nieren.

Elimination

Die Serumeliminationshalbwertszeit von Dexamethason beträgt beim erwachsenen Menschen zwischen 168 und 324 Minuten (im Mittel: 4,1 +/- 1,3 Stunden). Dexamethason wird zum größten Teil über die Nieren im Urin in Form des freien Dexamethason-Alkohols ausgeschieden. Nierenschäden beeinflussen die Dexamethason-Elimination nicht wesentlich. Bei schweren Lebererkrankungen, z.B. Hepatitis, Leberzirrhose, aber auch bei Schwangerschaft und Östrogenapplikation, ist die Eliminationshalbwertszeit der Glukokortikoide verlängert.

Dexamethason-21-dihydrogenphosphat 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

Glukokortikoide haben eine sehr geringe akute Toxizität. Zur chronischen Toxizität bei Mensch und Tier liegen keine Erkenntnisse vor. Kortikoidbedingte Vergiftungserscheinungen sind nicht bekannt.

Bei längerfristiger therapeutischer Anwendung am Menschen mit Dosen > 1 mg/Tag muss jedoch mit ausgeprägten Nebenwirkungen gerechnet werden.

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 ZNS und Herzens kombiniert. Bei Primaten wurden nach Exposition Veränderungen im Bereich des Gehirns beobachtet. Weiters kann das intrauterine Wachstum verzögert sein. Sämtliche dieser Effekte wurden bei hohen Dosen beobachtet.

Beim Menschen liegen aus bisher publizierten Fällen keine Hinweise auf ein erhöhtes Missbildungsrisiko vor. Die Fallzahlen sind jedoch zu gering, um ein Risiko mit Sicherheit auszuschließen. Bisherige klinische Erfahrungen mit Glukokortikoiden im ersten Trimenon ergeben keinen Hinweis auf ein erhöhtes teratogenes Risiko. Bei Langzeittherapie während der Schwangerschaft sind intrauterine Wachstumsstörungen nicht auszuschließen. Bei einer Behandlung zum Ende der Schwangerschaft besteht für den Feten die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionstherapie beim Neugeborenen erforderlich machen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumedetat Dihydrat
Kreatinin
Natriumcitrat
Natriumhydroxidlösung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fortecortin 40 mg – Ampullen / Fortecortin 100 mg – Ampullen
3 Jahre

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Den Umkarton in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fortecortin 40 mg – Ampullen: Faltschachtel mit 1 Ampulle (durchsichtig, Glastyp I) zu 5 ml

Fortecortin 100 mg – Ampullen: Faltschachtel mit 1 Ampulle (durchsichtig, Glastyp I) zu 10 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Innerhalb der ausgewiesenen Dauer der Haltbarkeit des Produkts kann es zu einer gelblichen Verfärbung der Lösung kommen, die aber die Qualität nicht beeinflusst.

Fortecortin – Ampullen sollten möglichst direkt intravenös appliziert oder in den Infusionsschlauch injiziert werden. Die Injektionslösungen sind jedoch mit folgenden Infusionslösungen (jeweils 250 ml und 500 ml) kompatibel und innerhalb von 24 Stunden zum Verbrauch bestimmt:

- Isotonische 0,9 % Kochsalzlösung
- Ringer-Lösung
- Glucose-Lösung 5 %

Bei Kombination mit Infusionslösungen sind die Informationen der jeweiligen Hersteller über ihre Infusionslösungen, so auch 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

Merck Gesellschaft mbH, Rechte Wienzeile 225 / Tür 501, 1120 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fortecortin 40 mg – Ampullen: 1-17215

Fortecortin 100 mg – Ampullen: 1-17216

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Fortecortin 40 mg – Ampullen:

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.09.1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.09.2013

Fortecortin 100 mg – Ampullen:

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.09.1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.09.2013

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.