

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fortecortin 4 mg – Tabletten

Fortecortin 8 mg – Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fortecortin 4 mg – Tabletten: Jede Tablette enthält 4 mg Dexamethason.

Fortecortin 8 mg – Tabletten: Jede Tablette enthält 8 mg Dexamethason.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Fortecortin 4 mg – Tabletten: 2,4 mg Saccharose und 150 mg Lactose pro Tablette

Fortecortin 8 mg – Tabletten: 4 mg Saccharose und 144,4 mg Lactose pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Fortecortin 4 mg – Tabletten: Fast weiße, runde ca. 2,5 mm x 9,1 mm große Tabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite und der Prägung „EM28“ auf der anderen Seite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Fortecortin 8 mg – Tabletten: Fast weiße, runde ca. 2,5 mm x 9,1 mm große Tabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite und der Prägung „EM35“ auf der anderen Seite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dexamethason ist in indikations- und substanzabhängiger Dosierung bei allen Krankheiten angezeigt, die auf eine systemische Glukokortikoidtherapie ansprechen.

- Hirnödem (ausgelöst durch Hirntumor);
- neurochirurgische Eingriffe;
- Hirnabszess;
- Als Begleittherapie bei Enzephalitis und Meningoenzephalitis;
- akute Schübe einer fortschreitend chronischen Polyarthrit;
- akuter Asthmaanfall, Status asthmaticus;
- Anfangsbehandlung einer akuten Erythrodermie;
- Anfangsbehandlung eines Pemphigus vulgaris;
- Anfangsbehandlung akuter Ekzeme;
- Aktive Phasen der Sarkoidose;
- Schwere Infektionskrankheiten (in Verbindung mit Antibiotika);
- Palliativtherapie maligner Tumoren;
- Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen.

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

Glukokortikoide sollen nur so lange und nur in so niedriger Dosierung angewendet werden, wie es zur Erzielung und Erhaltung des gewünschten therapeutischen Effektes unbedingt erforderlich ist. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der Indikation.

Dosierung und Dauer der Anwendung:

Zur Minderung von unerwünschten Wirkungen müssen folgende Therapierichtlinien beachtet werden:

Niedrigste therapeutisch erforderliche Dosis anstreben.

Zwar ist die kurzzeitige hochdosierte Glucocorticoidgabe (bis 10 Tage) nicht bedenklich (z.B. bei Notfällen, wie akutes Hirnödem, anaphylaktischer Schock, Status asthmaticus, akute Transplantatabstoßungsreaktion bis 1,0 g Prednisolon), jedoch soll eine initial hohe Dosis (meist 40 bis 80 mg) innerhalb kurzer Zeit auf eine Erhaltungsdosis unterhalb der 2fachen Cushing-Schwellendosis abgebaut werden.

Bei Dauerbehandlung zirkadian anwenden.

Die Gesamtdosis ist morgens vor 8 Uhr zu verabreichen, da dadurch die Rhythmik der Nebennierensekretion nicht beeinträchtigt wird. Noch besser ist die alternierende Gabe an jedem 2. Tag.

Bei der Behandlung des Hirnödems sowie im Rahmen der palliativen und antiemetischen Therapie kann es erforderlich sein, die Tagesdosis in 2 - 4 Einzeldosen zu geben.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern bis zum 14. Lebensjahr soll wegen der Gefahr von Wachstumsstörungen jeweils nach 3tägiger Behandlung ein 4tägiges behandlungsfreies Intervall (intermittierende Therapie) eingelegt werden.

Nach längerer Behandlungsdauer nicht abrupt absetzen. Das Absetzen muss ausschließlich mit Behandlungspausen erfolgen.

Wegen der Gefahr des Nebennierenversagens infolge Nebenniereninsuffizienz bei Belastung muss in solchen Situationen (z.B. Trauma, Operation) eine erneute Substitution erfolgen (einer 5 mg Prednisolon äquivalenten Dosis/die).

Beim **Hirnödem** beginnt man in schweren Fällen meist mit der intravenösen Verabreichung von – Dexamethason und geht bei Besserung auf die orale Behandlung mit 4 - 16 mg Dexamethason/die über. In leichten Fällen genügt gegebenenfalls nur die orale Anwendung von 2 - 8 mg Dexamethason/die.

Bei akuten Schüben einer **fortschreitend chronischen Polyarthrit, bei Bronchialasthma, akuten Hautkrankheiten, Sarkoidose und Colitis ulcerosa** Initialdosis 4 - 16 mg Dexamethason/die. Bei einer im Anschluss an die Behandlung des akuten Schubes geplanten Langzeittherapie soll die Behandlung von Dexamethason auf Prednison oder Prednisolon umgestellt werden.

Bei **schweren Infektionskrankheiten** (in Verbindung mit Antibiotika) 8 - 16 mg Dexamethason/die für insgesamt 2 - 3 Tage mit raschem Dosisabbau.

Zur **Palliativtherapie** maligner Tumoren initial 8 - 16 mg Dexamethason/die; Dauerdosierung 4 - 12 mg Dexamethason/die.

Zur Prophylaxe und Therapie von **Zytostatika-induziertem Erbrechen** am Tag vor der geplanten zytostatischen Therapie 8 mg Dexamethason; zu Therapiebeginn 8 - 12 mg i.v. (Fortecortin - Ampullen), danach 16 - 24 mg Dexamethason pro Tag für insgesamt 2 Tage.

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

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:

Zum Einnehmen.

Fortecortin - Tabletten sollen nach einer Mahlzeit, vornehmlich nach dem Frühstück, mit etwas Flüssigkeit unzerkaut geschluckt werden.

Die Tabletten werden zu oder nach dem Essen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Bei der Therapie soll die Tagesdosis morgens verabreicht werden.

Bei Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung eine Hochdosistherapie benötigen, ist jedoch häufig eine mehrmalige tägliche Gabe erforderlich, um einen maximalen Effekt zu erzielen.

Je nach Grunderkrankung, klinischer Symptomatik und Ansprechen auf die Therapie kann die Dosis unterschiedlich schnell reduziert und die Behandlung beendet oder der Patient auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis eingestellt werden, ggf. unter Kontrolle des adrenalen Regelkreises.

Grundsätzlich sind Dosis und Behandlungsdauer so hoch bzw. lang wie nötig, aber so gering bzw. kurz wie möglich zu halten. Der Dosisabbau hat grundsätzlich stufenweise zu erfolgen.

Bei einer im Anschluss an die Initialtherapie für erforderlich gehaltenen Langzeittherapie soll auf Prednison/Prednisolon umgestellt werden, da es hierbei zu einer geringeren Nebennierenrindensuppression kommt. Bei Hypothyreose oder bei Leberzirrhose können vergleichsweise niedrige Dosierungen ausreichen bzw. kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Dexamethason oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Fortecortin Tabletten

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.

Wegen der möglichen Gefährdung in Stress-Situationen sollte daher für den Patienten bei länger dauernder Therapie ein Corticoid-Ausweis ausgestellt werden.
Auch bei anhaltender NNR-Insuffizienz nach Therapieende kann die Gabe von Glucocorticoiden in körperlichen Stress-Situationen erforderlich sein.

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.

Spezielle Vorsicht ist bei folgender Situation geboten:

- Akute und chronische bakterielle Infektionen: Gezielte antibiotische Therapie
- bei Tuberkulose in der Anamnese (cave Reaktivierung!) 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 Dexamethasondosen 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.

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose und Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten Fortecortin – Tabletten nicht einnehmen.

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.

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. Es sollte möglichst eine intermittierende oder alternierende Therapie während einer Langzeitbehandlung angestrebt werden.

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:	Corticoidwirkung vermindert
Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate, Primidon und andere Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren:	Corticoidwirkung 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:	Corticoidwirkung 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
Protirelin:	TSH-Anstieg vermindert
Laxanzien:	Kaliumverlust verstärkt
Atropin, andere Anticholinergika:	Zusätzliche Augeninnendrucksteigerung 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 Glucocorticoiden kann das Risiko von Krampfanfällen

	erhöhen.
Fluorochinolone:	Risiko von Sehnenerkrankungen, Sehnenentzündungen und Sehnenrissen ist erhöht.
Antazida (z.B. Magnesiumhydroxid und Aluminiumhydroxid):	Eine gleichzeitige Einnahme kann die Absorption von Glucocorticoiden reduzieren, was zu einer verminderten Wirksamkeit von Fortecortin führen kann. Zwischen der Einnahme von Antazida und Fortecortin sollten deshalb 2 Stunden liegen.

Erfolgt 8 Wochen vor und bis 2 Wochen nach einer aktiven Immunisierung eine Glucocorticoidbehandlung, so ist mit einer Verminderung oder einem Fehlen der Immunisierung zu rechnen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt,

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, da die Verabreichung von Corticosteroiden an trächtige Tiere Missbildungen der fetalen Entwicklung einschließlich Gaumenspalten, intrauterine Wachstumsretardierung und Effekte auf das Wachstum und die Entwicklung des Gehirns verursachen kann. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Corticosteroide zu gesteigertem Auftreten von kongenitalen Anomalien, wie Gaumenspalten/Lippenspalten beim Menschen führen. Siehe auch Abschnitt 5.3. Werden Glucocorticoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

Glucocorticoide 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 Corticoidbehandlung symptomarm verlaufen können, und auf die Herabsetzung der Glucosetoleranz und Infekteresistenz.

Vor allem bei Langzeitbehandlung (länger als ca. 2 Wochen) können Nebenwirkungen der Glucocorticoide 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 (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, iatrogene Skleraperforation, Chorioretinopathie, verschwommenes Sehen (siehe auch 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 Knochenerkrankungen

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz)

Allgemeine Erkrankung 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 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 Endokrinium, 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; Glucocorticoide, ATC-Code: H02AB02

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

Dexamethason besitzt eine etwa 7,5mal stärkere glucocorticoide Wirkung als Prednisolon und Prednison, im Vergleich zu Hydrocortison ist es 30mal stärker wirksam, mineralcorticoide 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 (N=2104)	Standardtherapie (N=4321)	Raten-/Risiko- Verhältnis (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.

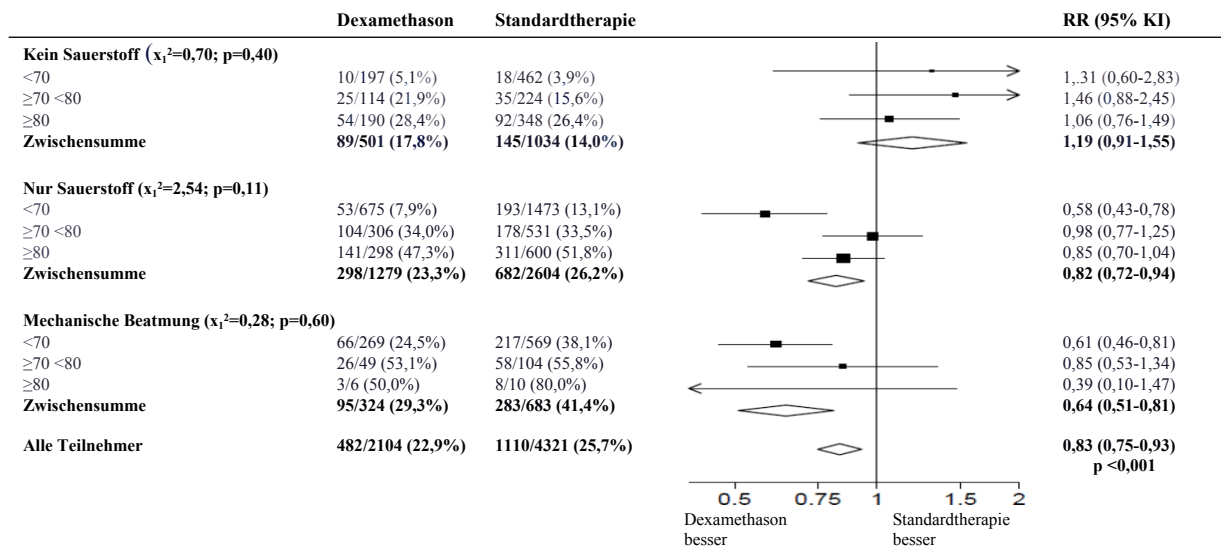
† Patienten, die bei Randomisierung bereits eine invasive mechanische Beatmung erhielten, wurden aus dieser Kategorie ausgeschlossen.

Sicherheit

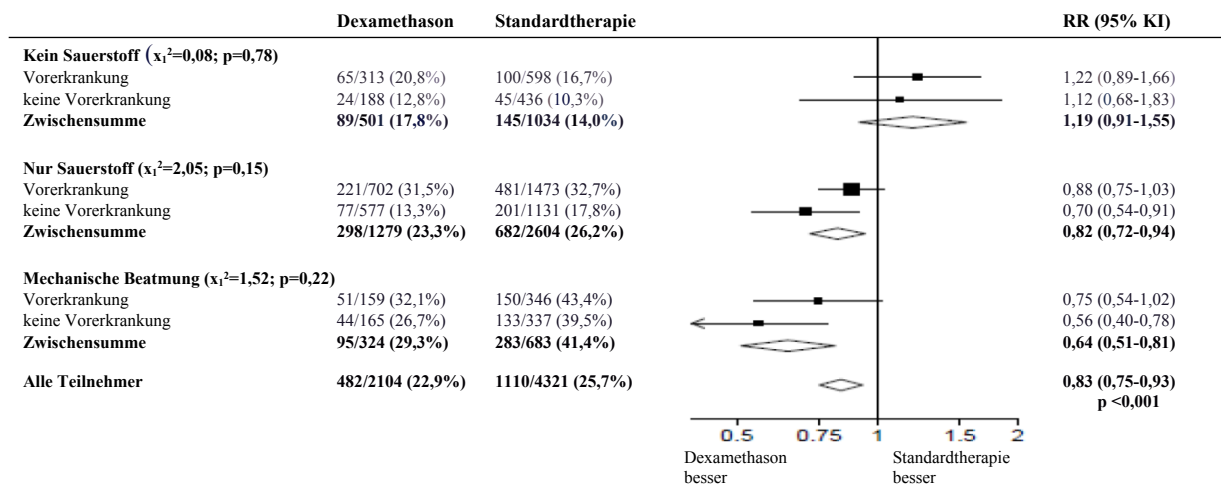
Es gab vier schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) im Zusammenhang mit der Studienbehandlung: zwei SAEs einer Hyperglykämie, ein SAE einer steroidinduzierten Psychose und ein SAE einer oberen Magen-Darm-Blutung. Alle Ereignisse klangen ab.

Subgruppenanalysen

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



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



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Dexamethason wird nach oraler Applikation im Magen und proximalen Dünndarm rasch und vollständig resorbiert. Maximale Blutspiegel erscheinen zwischen der ersten und zweiten Stunde. Die Bioverfügbarkeit von Dexamethason nach oraler Applikation beträgt ca. 80 - 90%.

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) Corticoids.

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 Glucocorticoide, 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. Glucocorticoide 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 abgestillt werden.

Biotransformation

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 Glucocorticoide verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Glukokortikoide haben eine sehr geringe akute Toxizität. Zur chronischen Toxizität bei Mensch und Tier liegen keine Erkenntnisse vor. Corticoidbedingte 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 Glucocorticoiden 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

Magnesiumstearat
Saccharose
Crospovidon
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fortecortin 4 mg – Tabletten: 3 Jahre

Fortecortin 8 mg – Tabletten: 4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumfolie Blisterpackungen, in Faltschachteln verpackt.

Fortecortin 4 mg – Tabletten: 30 und 100 Stück

Fortecortin 8 mg – Tabletten: 10 und 30 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Gesellschaft mbH

Rechte Wienzeile 225 / Tür 501

1120 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Fortecortin 4 mg – Tabletten: 1-19393

Fortecortin 8 mg – Tabletten: 1-19399

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Fortecortin 4 mg – Tabletten:

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.06.1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.09.2013

Fortecortin 8 mg – Tabletten:

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.07.1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.09.2013

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.