

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fortecortin® 0,5 mg Tabletten
 Fortecortin® 2 mg Tabletten
 Fortecortin® 4 mg Tabletten
 Fortecortin® 8 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Dexamethason

Eine Tablette Fortecortin 0,5 mg enthält 0,5 mg Dexamethason.

Eine Tablette Fortecortin 2 mg enthält 2 mg Dexamethason.

Eine Tablette Fortecortin 4 mg enthält 4 mg Dexamethason.

Eine Tablette Fortecortin 8 mg enthält 8 mg Dexamethason.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Enthält Lactose-Monohydrat und Sucrose, siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Fortecortin 0,5 mg Tabletten: Tablette mit Teilungsrille und Prägung EM 26

Fortecortin 2 mg Tabletten: Tablette mit Teilungsrille und Prägung EM 32

Fortecortin 4 mg Tabletten: Tablette mit Teilungsrille und Prägung EM 28

Fortecortin 8 mg Tabletten: Tablette mit Teilungsrille und Prägung EM 35

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Fortecortin 0,5 mg Tabletten, Fortecortin 2 mg Tabletten, Fortecortin 4 mg Tabletten, Fortecortin 8 mg Tabletten:

- Hirnödeme, ausgelöst durch Hirntumor, neurochirurgische Eingriffe, bakterielle Meningitis, Hirnabszess.
- Schwerer akuter Asthmaanfall.
- Orale Anfangsbehandlung ausgedehnter, schwerer, akuter, auf Glucocorticoide ansprechende Hautkrankheiten, wie Erythrodermie, Pemphigus vulgaris, akute Ekzeme.
- Orale Anfangsbehandlung von Autoimmunerkrankungen, wie systemischer Lupus erythematoses (insbesondere viszerale Formen).
- Aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform, z.B. schnell destruierend verlaufende Formen und/oder mit extraartikulären Manifestationen.
- Schwere Infektionskrankheiten mit toxischen Zuständen (z.B. Tuberkulose, Typhus; nur bei gleichzeitiger antiinfektöser Therapie).
- Palliativtherapie maligner Tumoren.
- Fortecortin Tabletten werden angewendet zur Behandlung der Coronavir-

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.

Zusätzlich für Fortecortin 0,5 mg Tabletten:

- Kongenitales adrenogenitales Syndrom im Erwachsenenalter.

Zusätzlich für Fortecortin 2 mg Tabletten, Fortecortin 4 mg Tabletten, Fortecortin 8 mg Tabletten:

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Fortecortin 0,5 mg Tabletten, Fortecortin 2 mg Tabletten, Fortecortin 4 mg Tabletten, Fortecortin 8 mg Tabletten:**

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

Fortecortin steht in Form von Tabletten zu 0,5 mg, 2 mg, 4 mg 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 folgende Dosierungsempfehlungen:

- Hirnödem: Initialdosis in Abhängigkeit von Ursache und Schweregrad 8–10 mg (bis 80 mg) i.v., anschließend 16–24 mg (bis 48 mg)/Tag oral, verteilt auf 3–4 (bis 6) Einzeldosen über 4–8 Tage. Eine längerfristige, niedriger dosierte Gabe von Fortecortin kann während der Bestrahlung sowie bei der konservativen Therapie inoperabler Hirntumoren erforderlich sein.
- Hirnödem infolge bakterieller Meningitis: 0,15 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden über 4 Tage, Kinder: 0,4 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden über 2 Tage, beginnend vor der ersten Antibiotikagabe.
- Schwerer akuter Asthmaanfall: Erwachsene: 8–20 mg, weiter bei Bedarf 8 mg alle 4 Stunden. Kinder: 0,15–0,3 mg/kg Körpergewicht.
- Akute Hautkrankheiten: Je nach Art und Ausmaß der Erkrankung Tagesdosen von 8–40 mg, in Einzelfällen bis 100 mg. Anschließend Weiterbehandlung in fallender Dosierung.
- 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.

- Schwere Infektionskrankheiten, toxische Zustände (z.B. Tuberkulose, Typhus): 4–20 mg/Tag über einige Tage, nur neben entsprechender antiinfektöser Therapie.
- Palliativtherapie maligner Tumoren: Initial 8–16 mg/Tag, bei länger dauernder Therapie 4–12 mg/Tag.
- Zur Behandlung von COVID-19: Erwachsene Patienten erhalten einmal täglich 6 mg intravenös oder oral über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen.

Pädiatrische Patienten

Für pädiatrische Patienten (Jugendliche ab 12 Jahren und älter) wird eine Dosis von 6 mg intravenös oder oral einmal täglich für einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen empfohlen.

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

Ältere Patienten, Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz

Dosisanpassungen sind nicht erforderlich.

Zusätzlich für Fortecortin 0,5 mg Tabletten:

- Kongenitales adrenogenitales Syndrom im Erwachsenenalter: 0,25–0,75 mg/Tag als Einzeldosis. Erforderlichenfalls zusätzliche Gabe eines Mineralocorticoids (Fludrocortison). Bei besonderen körperlichen Belastungen (z.B. Trauma, Operation), interkurrenten Infekten usw. kann eine Dosiserhöhung um das 2- bis 3-fache, bei extremen Belastungen (z.B. Geburt) bis zum 10-fachen notwendig werden.

Zusätzlich für Fortecortin 2 mg Tabletten, Fortecortin 4 mg Tabletten, Fortecortin 8 mg Tabletten:

- Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata: 10–20 mg vor Beginn der Chemotherapie, danach erforderlichenfalls 2- bis 3-mal täglich 4–8 mg über 1–3 Tage (mäßig emetogene Chemotherapie) bzw. bis zu 6 Tage (hoch emetogene Chemotherapie).
- Prophylaxe und Therapie von postoperativem Erbrechen: Einzeldosis von 8–20 mg vor Beginn der Operation, bei Kindern ab 2 Jahren: 0,15–0,5 mg/kg Körpergewicht (max. 16 mg).

Art der Anwendung

Die Tabletten werden zu oder nach dem Essen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Bei der Therapie sollte die Tagesdosis möglichst als Einzeldosis morgens verabreicht werden (zirkadiane Therapie). Bei Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung eine Hochdosistherapie benötigen, ist jedoch häufig eine mehrmalige tägliche Gabe erforderlich, um einen maximalen Effekt zu erzielen.

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 sollten Dosis und Behandlungsdauer so hoch bzw. lang wie nötig, aber so gering bzw. kurz wie möglich gehalten werden. Der Dosisabbau sollte grundsätzlich stufenweise erfolgen.

Bei einer im Anschluss an die Initialtherapie für erforderlich gehaltenen Langzeittherapie sollte auf Prednison/Prednisolon umgestellt werden, da es hierbei zu einer geringeren Nebennierenrindensuppression kommt.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 therapieinduzierte akute NNR-Insuffizienz kann durch langsame Dosisreduktion bei vorgeesehenem Absetzen minimiert werden.

Die Behandlung mit Fortecortin 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. Latente Infektionen, wie Tuberkulose oder Hepatitis B, können reaktiviert werden.

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

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

- akute Virusinfektionen (Hepatitis B, 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 Glucocorticoide zur Aktivierung und Massenvermehrung der Parasiten führen
- Poliomyelitis
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- akute und chronische bakterielle Infektionen
- bei Tuberkulose in der Anamnese Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz

Zusätzlich sollte eine Therapie mit Fortecortin nur unter strenger Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei:

- Magen-Darm-Ulcera
- Osteoporose
- schwerer Herzinsuffizienz
- schwer einstellbarer Hypertonie
- schwer einstellbarer Diabetes mellitus
- psychiatrischen Erkrankungen (auch anamnestisch), einschließlich Suizidalität: neurologische oder psychiatrische Überwachung wird empfohlen.
- Eng- und Weitwinkelglaukom: ophthalmologische Überwachung und begleitende Therapie wird empfohlen
- Hornhautulcerationen und Hornhautverletzungen: ophthalmologische Überwachung und begleitende Therapie wird empfohlen

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.

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.

Wegen der Gefahr einer Darmperforation darf Fortecortin 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 Glucocorticoiden erhalten, fehlen.

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

Während der Behandlung mit Fortecortin 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 Dexamethason Dosen kann eine Bradykardie auftreten.

Schwere anaphylaktische Reaktionen können auftreten.

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

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

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

Bei einer Langzeittherapie mit Fortecortin sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen 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 Alkoholkonsum, 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 ggf. Abbruch der Langzeitgabe von Glucocorticoiden 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 Glucocorticoiden behandelt werden, besonders schwer verlaufen. Insbesondere gefährdet sind abwehrgeschwächte (immunsupprimierte) Patienten ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Patienten während einer Behandlung mit

Fortecortin Kontakt zu masern- oder windpockenerkrankten Personen haben, sollte ggf. eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

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 Tumormasse und hoher Empfindlichkeit gegenüber Zytostatika, sollten engmaschig überwacht und mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

Frühgeborene:

Nach früh einsetzender Therapie (< 96 Stunden nach Geburt) bei Frühgeborenen mit chronischer Lungenerkrankung mit Startdosen von 0,25 mg/kg zweimal täglich weisen vorliegende Daten auf negative Langzeitwirkungen hinsichtlich der neuronalen Entwicklung hin.

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

Hinweis

Die Einnahme von Fortecortin-Tabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Fructose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten Fortecortin-Tabletten nicht einnehmen.

Fortecortin 0,5 mg und 2 mg Tabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro maximaler Tagesgesamtosis, d. h., sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Östrogene (z. B. Ovulationshemmer): Die Halbwertszeit der Glucocorticoide kann verlängert sein. Deshalb kann die Corticoidwirkung verstärkt werden.

Antacida: Bei gleichzeitiger Gabe von Aluminium- oder Magnesiumhydroxid kann es zu einer Reduktion der Resorption von Glucocorticoiden mit verminderter Wirksamkeit von Fortecortin 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 Corticoidwirkung kann vermindert werden.

CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir und Cobicistat)

können die Dexamethason-Clearance verringern, was zu verstärkter Wirkung und Nebennierensuppression/Cushing-Syndrom führen kann. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko von systemischen Corticosteroid-Nebenwirkungen. In diesem Fall sollten die Patienten auf systemische Corticosteroid-Wirkungen überwacht werden.

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

ACE-Hemmstoffe: Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.

Herzglykoside: Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

Saluretika/Laxantien: Die Kaliumausscheidung kann verstärkt werden.

Antidiabetika: Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

Cumarin-Derivate: Die Antikoagulanzenwirkung kann abgeschwächt oder verstärkt werden. Eine Dosisanpassung des Antikoagulanz kann bei gleichzeitiger Anwendung notwendig sein.

Nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR), Salicylate und Indometacin: Die Gefahr von Magen-Darm-Ulzerationen und -Blutungen wird erhöht.

Nicht-depolarisierende-Muskelrelaxantien: Die Muskelrelaxation kann länger anhalten.

Atropin, andere Anticholinergika: Zusätzliche Augen-Innendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung sind möglich.

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

Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin: Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien.

Somatropin: Die Wirkung von 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 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 drei Monaten, soll die Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Bei einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden während der Schwangerschaft

sind Wachstumsstörungen des Feten nicht auszuschließen.

Die Verabreichung von Corticosteroiden an trüchtige Tiere kann Missbildungen der fetalen Entwicklung einschließlich Gaumenspalten, verzögertem intrauterinem Wachstum und Effekte auf das Wachstum und die Entwicklung des Gehirns verursachen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Corticosteroide zu vermehrtem Auftreten von kongenitalen Anomalien, wie Gaumenspalten/Lippenspalten beim Menschen führen (siehe 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.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Hormonersatztherapie:

Geringes Nebenwirkungsrisiko bei Beachtung der empfohlenen Dosierungen.

Pharmakotherapie:

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, Exazerbation oder Reaktivierung von Virusinfektionen, Pilzinfektionen, bakteriellen, parasitären sowie opportunistischen Infektionen, Aktivierung einer Strongyloidiasis (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyzythämie.

Erkrankungen des Immunsystems:

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

Endokrine Erkrankungen:

Cushing Syndrom (typische Symptome: Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Pletthora), Nebennierensuppression (siehe Abschnitt 4.4).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung (cave: Rhythmusstörungen), Gewichtszunahme, verminderte 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 Hornhautulkus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge, Verschlechterung bakterieller Entzündungen an der Kornea, Ptosis, Mydriasis, Chemosis, iatrogene sklerale Perforation, Chorioretinopathie, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

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, Teleangiectasien, Petechien, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, rosacea-artige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

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 langdauernder 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-Mail: crpv@chru-nancy.fr
oder
Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Tel.: (+352) 2478 5592
E-Mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link zum Formular: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Überdosierung**Symptome:**

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: Glucocorticoid
ATC-Code: H 02 AB 02

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 7,5-mal stärkere glucocorticoide Wirkung als Prednisolon und Prednison, im Vergleich zu Hydrocortison ist es 30-mal stärker wirksam, mineralocorticoide 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 Suppressibilität der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse hängt u.a. auch von individuellen Faktoren ab.

Zur Behandlung von COVID-19

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

Die Studie wurde in 176 Krankenhäusern im Vereinigten Königreich durchgeführt. 6425 Patienten erhielten randomisiert entweder Dexamethason (2104 Patienten) oder die übliche Standardtherapie (4321 Patienten). Bei 89 % der Patienten war eine SARS-CoV-2-Infektion im Labor bestätigt worden.

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

Die Patienten waren im Mittel 66,1+/-15,7 Jahre alt. 36 % der Patienten waren weiblich. 24 % der Patienten wiesen in der Anamnese Diabetes auf, 27 % hatten Herz-Kreislaufkrankungen 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 hin-

¹ www.recoverytrial.net

sichtlich 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).

Siehe nebenstehende Tabelle

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

Siehe untenstehende Tabelle und Tabelle auf Seite 6

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 Minuten 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) Corticoids.

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)
Sekundäregebnisse			
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.

Die (Serum-)Eliminationshalbwertszeit von Dexamethason beträgt beim Erwachsenen im Mittel ca. 250 Minuten (+80 Minuten). 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

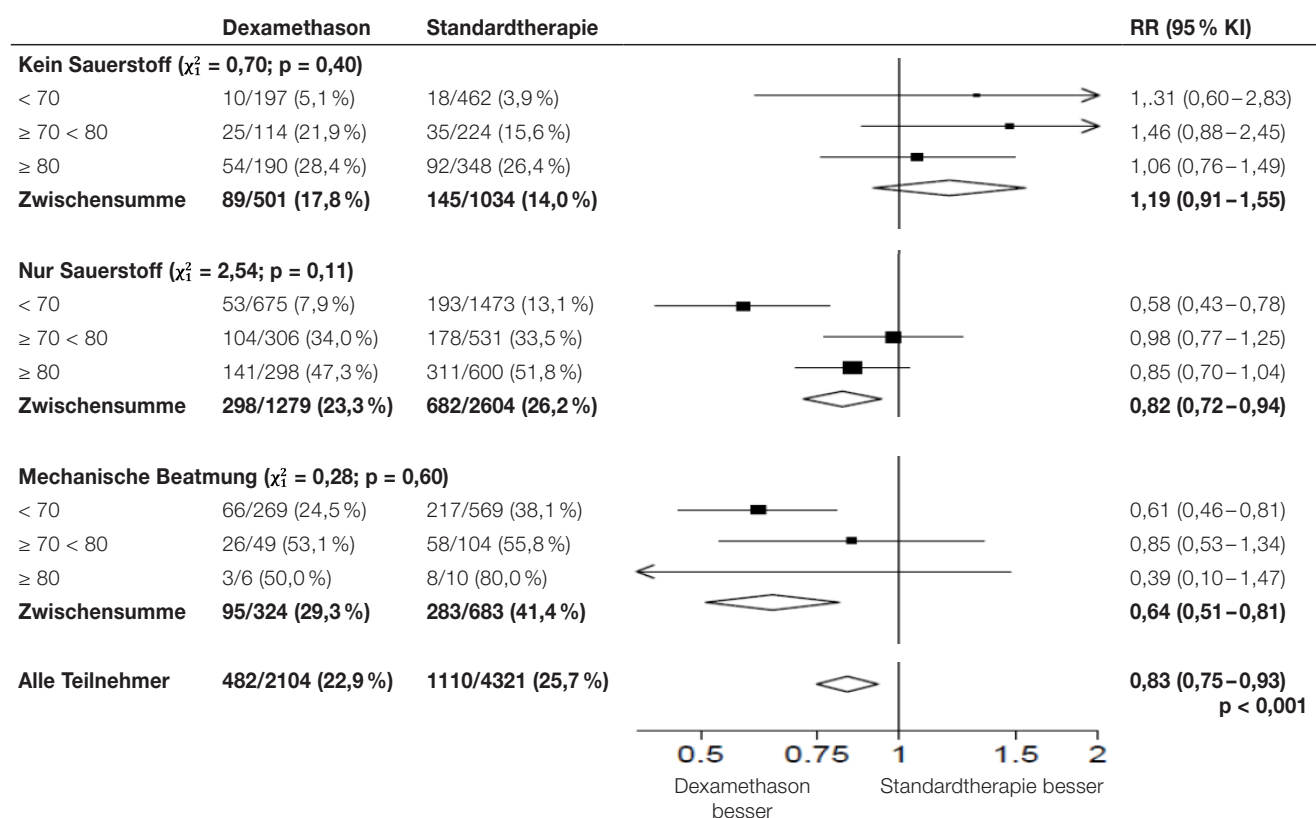
Nierenfunktion beeinflussen die Elimination von Dexamethason nicht wesentlich. Dagegen ist die Eliminationshalbwertszeit bei schweren Lebererkrankungen verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

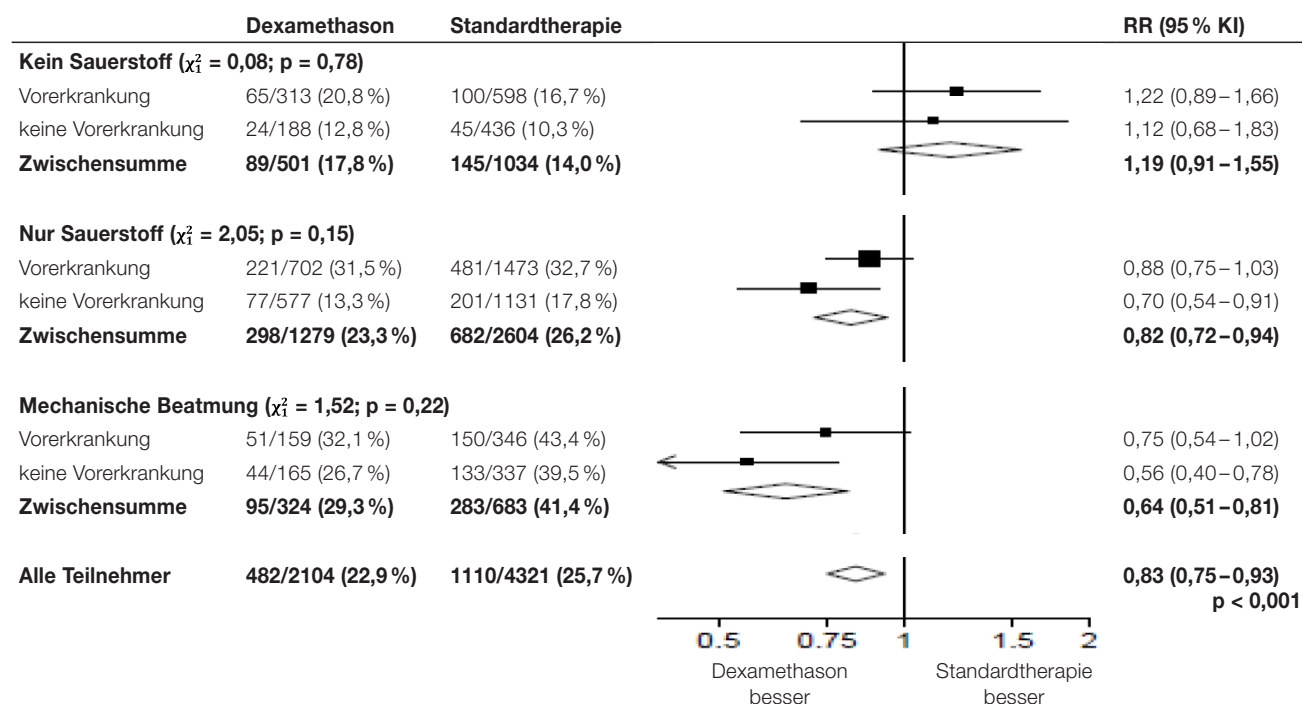
Akute Toxizität:

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

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



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

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


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

Maus mehr als 700 mg/kg Körpergewicht und bei der Ratte etwa 120 mg/kg Körpergewicht innerhalb der ersten 7 Tage. Über einen Zeitraum von 21 Tagen beobachtet, verschieben sich diese Werte in niedrigere Bereiche, was als Folge schwerer Infektionskrankheiten, verursacht durch die hormonbedingte Immunsuppression, gedeutet wird.

Chronische Toxizität:

Zur chronischen Toxizität bei Mensch und Tier liegen keine Erkenntnisse vor. Corticoidbedingte 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 Potential:

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

Reproduktionstoxizität:

In tierexperimentellen Studien wurden Gaumenspalten bei Ratten, Mäusen, Hamstern, Kaninchen, Hunden und Primaten beobachtet; jedoch nicht bei Pferden und Schafen. In einigen Fällen waren diese Abweichungen mit Defekten des Zentralnervensystems und des Herzens kombiniert. Bei Primaten wurden nach Exposition Veränderungen im Bereich des Gehirns beobachtet. Darüber hinaus kann das intrauterine Wachstum verzögert sein. Alle diese Effekte wurden unter hohen Dosierungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Fortecortin 0,5/2 mg Tabletten:

Hochdisperses Siliciumdioxid (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ C) (Ph.Eur.), Sucrose (Ph.Eur.), Talkum (Ph.Eur.), Maisstärke (Ph.Eur.), Lactose-Monohydrat (Ph.Eur.).

Fortecortin 4/8 mg Tabletten:

Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Sucrose (Ph.Eur.), Crospovidon (Ph.Eur.), Maisstärke (Ph.Eur.), mikrokristalline Cellulose (Ph.Eur.), Lactose-Monohydrat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fortecortin 0,5/2/4 mg Tabletten: 3 Jahre

Fortecortin 8 mg Tabletten: 4 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Fortecortin 0,5 mg Tabletten und Fortecortin 2 mg Tabletten: Nicht über 30 °C lagern.

Fortecortin 4 mg Tabletten und Fortecortin 8 mg Tabletten:

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fortecortin 0,5 mg Tabletten: Faltschachtel mit Durchdrückpackungen zu

20 Tabletten

50 Tabletten

100 Tabletten

Klinikpackungen mit 20 Tabletten

Fortecortin 2 mg Tabletten: Faltschachtel mit Durchdrückpackungen zu

20 Tabletten

50 Tabletten

100 Tabletten

Klinikpackungen mit 20 Tabletten

Fortecortin 4 mg Tabletten: Faltschachtel mit Durchdrückpackungen zu

20 Tabletten

50 Tabletten

100 Tabletten

Klinikpackungen mit 20 Tabletten

Klinikpackungen mit 100 Tabletten

Fortecortin 8 mg Tabletten: Faltschachtel mit Durchdrückpackungen zu

20 Tabletten

50 Tabletten

100 Tabletten

Klinikpackungen mit 20 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Healthcare Germany GmbH

Waldstraße 3

64331 Weiterstadt

E-Mail: Medwiss.Service@merckgroup.com

Kostenfreie Servicenummer:

Tel.-Nr.: 0800 42 88 373

Fax-Nr.: (06151) 6285-816

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fortecortin 0,5 mg Tabletten:
9587.00.00

Fortecortin 2 mg Tabletten:
9587.01.00

Fortecortin 4 mg Tabletten:
23764.00.00

Fortecortin 8 mg Tabletten:
9587.02.00

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

Fortecortin 0,5 mg Tabletten:
19.12.1995/02.11.2009

Fortecortin 2 mg Tabletten:
19.12.1995/02.11.2009

Fortecortin 4 mg Tabletten:
25.02.1997/02.11.2009

Fortecortin 8 mg Tabletten:
19.12.1995/02.11.2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt