

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Glucocorticoide,
oral, Gruppe 3, in Stufe 2

Vom 18. Januar 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	3
4.	Verfahrensablauf	3
5.	Anlage	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, oral, Gruppe 3“ in Stufe 2 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Absatz 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen.

Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Absatz 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens hat sich folgende Änderung ergeben:

Vor dem Hintergrund der laufenden Beratungen über eine Änderung der Verfahrensordnung zur Umsetzung der durch das Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetzes (ALBVVG) eingeführten Änderungen bezüglich der Versorgung mit Kinderarzneimitteln wird die Beschlussfassung zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, oral, Gruppe 3“ in Stufe 2 hinsichtlich der Wirkstärken 1 mg und 5 mg von dem vorliegenden Verfahren abgetrennt und bis zum Inkrafttreten der Änderungen der Verfahrensordnung ausgesetzt.

In Anlage IX der AM-RL wird die Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, oral, Gruppe 3“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2
Wirkstoffgruppe:	Glucocorticoide, oral
Festbetragsgruppe Nr.:	3
Status:	verschreibungspflichtig

Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Äquivalenzfaktor
	Cortisonacetat	2,5
	Hydrocortison	2
Gruppenbeschreibung:	weitere Glucocorticoide, zur Substitutionstherapie geeignet, orale Darreichungsformen, normal freisetzend (> 5 mg Hydrocortison)	
Darreichungsformen:	Filmdoubletten, Doubletten"	

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die bestehende Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, oral, Gruppe 3“ in Stufe 2 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Filmdoubletten“ in der Wirkstärke 10 mg

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe weiterhin als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Die einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Wirkstoffgruppe der Glucocorticoide (ATC-Code H02AB).

Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die Behandlung der Nebennierenrindeninsuffizienz. Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat eine Arbeitsgruppe mit der Beratung und Vorbereitung von Beschlussempfehlungen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens bei der Neubildung von Festbetragsgruppen beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die AG Nutzenbewertung hat am 18. Juli 2022, 19. September 2022 und 17. Oktober 2022 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. November 2022 abschließend über die Aktualisierung der Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10

Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 12. April 2023 durchgeführt.

Die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, oral, Gruppe 3“ in Stufe 2 wurde zunächst in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juli 2023 konsentiert, nach Inkrafttreten des ALBVVG dann nochmals in der Sitzung des Unterausschusses am 8. August 2023 beraten und an die AG Nutzenbewertung zurückverwiesen.

Nach weiteren Beratungen in der Arbeitsgruppe wurde die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe vorerst nur für die Wirkstärke 10 mg Hydrocortison in der Darreichungsform „Filmtablette“ in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 12. Dezember 2023 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	18.07.2022 19.09.2022	Beratung zur Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	11.10.2022	Beratung zur Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe
AG Nutzenbewertung	17.10.2022	Beratung zur Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	8.11.2022	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	10.01.2023	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
AG Nutzenbewertung	13.02.2023	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	07.03.2023	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12.04.2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG Nutzenbewertung	24.05.2023 12.06.2023	Beratung über Auswertung der Stellungnahmen

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11.07.2023	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Unterausschuss Arzneimittel	08.08.2023	nochmalige Beratung der Beschlussvorlage nach Inkrafttreten des ALBVVG und Zurückverweisung an die AG Nutzenbewertung
AG Nutzenbewertung	16.10.2023 13.11.2023	Beratung zum weiteren Vorgehen
Unterausschuss Arzneimittel	12.12.2023	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	18.01.2024	Beschlussfassung

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

Stufe: 2

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Glucocorticoide, oral Gruppe: 3 <u>Wirkstoff</u> Hydrocortison	Filmdabletten	10 mg = 5 wäf (wäf)	30	ACECORT	ACE Pharmaceutic als B.V.

Anlage

Festbetragsgruppe:

Glucocorticoide, oral

Gruppe 3

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig

weitere Glucocorticoide, zur Substitutionstherapie geeignet, orale Darreichungsformen, normal freisetzend (> 5 mg Hydrocortison)

Filmtabletten, Tabletten *

Äquivalenzfaktor

Cortisonacetat	2,5
Hydrocortison	2

Wirkstoff	Hydrocortison
Präparat	ACECORT
Hersteller	ACE Pharmaceuticals B.V.
Darreichungsform	Filmtabletten
Wirkstärke	10 mg = 5 wäf
Packungsgröße	30

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Glucocorticoide, oral

Gruppe: 3

Stufe 2

Faktor: 0,7

verschreibungspflichtig

weitere Glucocorticoide, zur Substitutionstherapie geeignet, orale Darreichungsformen, normal freisetzend

Tabletten

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Äquivalenzfaktor</u>
Cortisonacetat	CTSN	2,5
Hydrocortison	HCSN	2

Wirkstärken- äquivalenzfaktor	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
5	20	18,65	16,45
5	50	31,18	25,20
5	100	52,85	40,36
10	20	19,24	16,85
10	100	55,78	42,42

*Ebene: Apothekenverkaufspreise gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 15.12.2021 geltenden Fassung mit 19 % MwSt.

Rabattartikelfilter Basisfilter 

PZN	ARTIKELNAME	ANBIETERNAME	DARREICHUNGSFORM ABDA-DB	MENGE	NG	APU / HAP	TAXE-EK	TAXE-VK	FB
17952874	ACECORT 10 mg Filmtabletten	ACE Pharmac.	Filmtabletten	30	÷	9,04	10,02	22,71	-, -

1 Treffer insgesamt.











PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

ACECORT 10 mg Filmtabletten	30 St	ACEPH	Taxe-EK: 10,02
P 17 952 874 Arzneimittel, Verschr.pflicht			Taxe-VK: 22,71

10 Inhaltsstoffe:

1 Tabl. enthält:

-  Hydrocortison 10 mg
-  Lactose-1-Wasser
-  Carboxymethylstärke, Natrium Typ A
-  Magnesium stearat (pflanzlich)
-  Poly(vinylalkohol)
-  Titandioxid
-  Macrogol 3350
-  Talkum
-  Gelborange S, Aluminiumsalz
-  Allurarot-Aluminium-Komplex

Bearbeitungsstand: 29.07.2022

ANBIETER

ACECORT 10 mg Filmtabletten	30 St	ACEPH	Taxe-EK: 10,02
P 17 952 874 Arzneimittel, Verschr.pflicht			Taxe-VK: 22,71

INVERKEHRBRINGER

BASISDATEN

Anbietersnummer:	11905
Name:	ACE Pharmaceuticals B.V.
Kurzbezeichnung (LF):	ACEPH
Listen-/Etikettenbez (LF):	ACE Pharmac.

HAUPTADRESSE

Straße:	Schepenveld 41
Ort:	3891 ZK Zeewolde
Land:	Niederlande (NL)

WEITERE ADRESSEN

Telefon:	00 31/ 36/ 5 22 72 01
Telefon:	00 31/ 36/ 5 47 40 92
E-Mail:	ace@ace-pharm.nl
E-Mail:	sales@ace-pharm.nl

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Acecort 1 mg Filmtabletten
Acecort 5 mg Filmtabletten
Acecort 10 mg Filmtabletten
Acecort 10 mg und 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Acecort 1 mg Filmtabletten enthalten 1 mg Hydrocortison
Acecort 5 mg Filmtabletten enthalten 5 mg Hydrocortison
Acecort 10 mg Filmtabletten enthalten 10 mg Hydrocortison

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Acecort enthält Lactose,
Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110) (Acecort 5 mg und 10 mg),
Ponceau-4R-Aluminiumsalz (E124) (Acecort 5 mg) und
Allurarot-Aluminium-Komplex (E129, Acecort 10 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die Filmtabletten sind rund und haben einen Durchmesser von 8 mm.

Acecort 1 mg Filmtabletten sind weiß und mit der Prägung „HC 1“ versehen
Acecort 5 mg Filmtabletten sind orange und mit der Prägung „HC 5“ versehen
Acecort 10 mg Filmtabletten sind rot und mit der Prägung „HC 10“ versehen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Acecort ist indiziert zur Behandlung der Nebennierenrindeninsuffizienz bei Patienten:

- denen kein hydrocortisonhaltiges Arzneimittel mit veränderter Wirkstofffreisetzung verordnet werden kann oder
- die aufgrund von Stress oder besonderen Strapazen zusätzliches Nebennierenrindenhormon benötigen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Wenn kein hydrocortisonhaltiges Medikament mit veränderter Wirkstofffreisetzung verordnet werden kann

Die übliche Dosis liegt zwischen 15 mg und 25 mg Hydrocortison pro Tag. Diese Gesamtdosis sollte auf drei Einzeldosen am Tag verteilt werden (morgens, früher Nachmittag und früher Abend). Die morgendliche Dosis beträgt üblicherweise das 2-Fache der Dosis am Nachmittag und am Abend.

Der richtige Dosierungsplan sollte individuell für jeden Patienten auf Grundlage seiner Laborwerte und seines Wohlbefindens abgestimmt werden.

Bei Stress

Wenn der Patient unter einer Erhaltungstherapie besonderem körperlichen und/oder mentalen Stress ausgesetzt ist, können zusätzliche Dosen Acecort eingenommen werden.

Die zusätzlichen Dosen Acecort sollten am Nachmittag/Abend eingenommen werden, wenn der Hydrocortisonspiegel im Körper gesunken ist. Das Stressausmaß bestimmt die zusätzliche Hydrocortisondosis, die zwischen 2 mg und 20 mg liegen kann; es kann auch die übliche Tagesdosis Hydrocortison verdoppelt werden. Patienten und ihre Betreuungspersonen sollten über die notwendigen Dosisanpassungen unter Stress informiert werden. Außerdem sollten Patienten und ihre Betreuungspersonen genau auf die Symptome einer akuten Nebennierenrindeninsuffizienz achten, die sich entwickeln kann.

Wenn die Dosis vorübergehend wegen einer Stresssituation erhöht wurde, sollte zur vorherigen Dosis gewechselt werden, sobald diese Situation beendet ist.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche liegt die empfohlene Hydrocortison-Ersatzdosis bei 8 bis 10 mg/m²/Tag bei Patienten, die nur eine Nebennierenrindeninsuffizienz haben, und bei 10 bis 15 mg/m²/Tag bei Patienten mit angeborener Nebennierenrindenhyperplasie. Die Tagesdosis wird in drei Einnahmen aufgeteilt, wobei die erste Einzeldosis doppelt so hoch ist wie die zweite und dritte Dosis. Bei Stress oder großer Anstrengung sollte die Dosis um das 3- bis 5-Fache erhöht werden.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Es wird empfohlen, bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz das klinische Ansprechen zu überwachen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel kann bei Kindern angewendet werden. Kinder, die die Filmtabletten nicht schlucken können, sollten mit einer besser geeigneten Darreichungsform behandelt werden.

Ältere Patienten

Bei altersbedingtem geringem Körpergewicht wird empfohlen, das klinische Ansprechen zu überwachen und die Dosis nach Bedarf anzupassen. Möglicherweise ist eine geringere Dosis angezeigt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Gelborange-S-Aluminiumsalz, Ponceau-4R-Aluminiumsalz, Allurarot-Aluminium-Komplex oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während einer Behandlung mit Hydrocortison muss der Patient engmaschig überwacht werden (u. a. Körpergewicht, Blutdruck und Elektrolythaushalt).

Die meisten Nebenwirkungen von Corticosteroiden sind von der Dosis und der Expositionsdauer abhängig. Deswegen sind Nebenwirkungen weniger wahrscheinlich, wenn Corticosteroide als Ersatztherapie eingesetzt werden. Bei allen Patienten, die Nebenwirkungen verspüren, sollte eine Über- und/oder Unterdosierung in Erwägung gezogen werden. Verordnende Ärzte sind aufgefordert, die Ursache der Nebenwirkungen herauszufinden und die Dosis zu erhöhen oder zu senken.

Akute Nebennierenrindeninsuffizienz

Bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz kann sich trotz Einnahme von Hydrocortison eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz und Addison-Krise entwickeln. Deswegen sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome einer akuten Nebennierenrindeninsuffizienz und einer Addison-Krise informiert werden, und sie sollten gegebenenfalls sofort ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Bei einer Addison-Krise sollte gemäß aktueller Behandlungsleitlinien eine parenterale, vorzugsweise intravenöse Verabreichung von Hydrocortison (in hohen Dosen) mit Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) erfolgen.

Patienten mit Erbrechen oder Durchfall nehmen eventuell nicht genügend orales Hydrocortison auf. In diesem Fall sollte parenterales Hydrocortison verabreicht werden.

Psychiatrische Wirkungen

Psychiatrische Nebenwirkungen können unter systemischen Glucocorticoiden auftreten. Dies kann während der Behandlungseinleitung und während einer Dosisanpassung auftreten. Die Risiken können bei höheren Dosen größer sein. Die meisten Nebenwirkungen gehen nach einer Dosisreduzierung zurück, aber es können bestimmte Behandlungen notwendig sein.

Infektionen und Immunisierung

Die Ersatztherapie mit Corticosteroiden für Menschen mit Nebennierenrindeninsuffizienz verursacht keine Immunsuppression und ist somit keine Kontraindikation für die Verabreichung von Lebendimpfstoffen.

Bei der Hydrocortison-Ersatztherapie ist keine Erhöhung des Infektionsrisikos zu erwarten, alle auftretenden Infektionen sind jedoch stringent zu behandeln und es muss frühzeitig mit der Gabe von Stressdosen von Steroiden begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz besteht während einer Infektion das Risiko einer lebensbedrohlichen Addison-Krise. Daher ist eine erhöhte klinische Wachsamkeit für Infektionen erforderlich, und bei Infektionsverdacht ist frühzeitig ein Spezialist zu konsultieren.

Wenn über einen bestimmten Zeitraum supraphysiologische Dosen verabreicht werden, ist eine Überwachung auf infektiöse Komplikationen (durch Bakterien wie Mykobakterien oder Hefen) angezeigt und Impfungen sind zu vermeiden.

Supraphysiologische Hydrocortison-Dosen

Hohe (supraphysiologische) Hydrocortison-Dosen können einen Anstieg des Blutdrucks, Salz- und Wasserverhaltung sowie eine erhöhte Kaliumausscheidung verursachen. Eine Langzeitbehandlung mit supraphysiologischen Hydrocortison-Dosen kann zu klinischen Merkmalen führen, die denen eines Cushing-Syndroms ähneln (verstärkte Adipositas, Stammfettsucht, Hypertonie und Diabetes). Solche Langzeitbehandlung kann das Risiko für Herz-Kreislauf-Morbidität und -Mortalität erhöhen.

Höhere Dosen einer Glucocorticoid-Substitution können zu einer Verringerung der Knochendichte führen.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, die aufgrund folgender Umstände für Komplikationen prädisponiert sind:

- Magen-Darm-Geschwür in der Anamnese
- latente Tuberkulose (kürzlicher positiver Mantoux-Test)
- schwere Osteoporose
- schwere Hypertonie
- Diabetes mellitus
- durch Corticosteroid ausgelöste Psychose
- erhöhte gastrointestinale Motilität
- Herzinsuffizienz
- Glaukom in der Anamnese oder Familien-Anamnese

Glucocorticosteroide können die Insulinresistenz verstärken; deswegen sollte die klinische Manifestation bei Patienten mit Diabetes mellitus überwacht werden. Patienten mit subklinischem Diabetes können einen klinischen Diabetes mellitus entwickeln.

Sehstörungen

Bei systemischer und topischer Corticosteroid-Anwendung kann es zu Sehstörungen kommen. Wenn sich ein Patient mit Symptomen wie verschwommenes Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellt, sollte erwogen werden, den Patienten zu einem Augenarzt zu überweisen, um mögliche Ursachen abzuklären. Hierzu gehören Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen wie Chorioretinopathia centralis serosa, die nach Anwendung von Corticosteroiden gemeldet wurden.

Hypertrophe Kardiomyopathie

Nach Verabreichung von Hydrocortison an Frühgeborene wurde eine hypertrophe Kardiomyopathie gemeldet; deswegen muss eine geeignete diagnostische Beurteilung und Überwachung der kardialen Funktion und Struktur durchgeführt werden.

Lactoseintoleranz

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Acecort nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren

Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren kann die systemische Wirkung von Corticosteroiden verstärken oder verringern. Die Hydrocortison-Dosis muss ggf. erhöht oder gesenkt werden, wenn CYP3A4-Induktoren (wie Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Efavirenz) oder CYP3A4-Inhibitoren (wie Ketoconazol und Erythromycin) eingenommen werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Produkte mit Cobicistat, ist zu erwarten, dass das Risiko für systemische Nebenwirkungen zunimmt. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko für systemische Corticosteroid-Nebenwirkungen. In dem Falle muss der Patient auf systemische Corticosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden.

Weitere Wechselwirkungen

Die Wirkung von Corticosteroiden kann nach einer Behandlung mit Mifepriston verringert sein.

Die Anwendung von Glucocorticoiden zusammen mit Diuretika und insbesondere Kalium ausschwemmende Diuretika kann zu Hypokaliämie führen. Patienten sollten auf Hypokaliämie überwacht werden.

Glucocorticoide können die Clearance von Acetylsalicylsäure steigern, sodass die Salicylspiegel überwacht werden sollten.

Glucocorticoide können den Antikoagulanzen Spiegel im Blut senken, sodass eine Überwachung der gewünschten Antikoagulanzen-Wirkung angezeigt ist.

Glucocorticoide können die Wirkung von Antidiabetika (einschließlich Insulin) abschwächen, sodass eventuell eine Dosiserhöhung notwendig ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Corticosteroide können über die Plazenta auf den Fötus übergehen. Bisher gibt es keine klaren Hinweise für teratogene Wirkungen beim Menschen, wie sie in Tierversuchen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt keine Hinweise, dass die Hydrocortison-Ersatztherapie bei Schwangeren mit Nebennierenrindeninsuffizienz unerwünschte Wirkungen bei Mutter und/oder Fötus hat. Acecort kann als Ersatztherapie während der Schwangerschaft eingesetzt werden. Es wird empfohlen, sich während Schwangerschaft von einem Endokrinologen beraten zu lassen.

Stillzeit

Kleine Mengen Corticosteroide gehen in die Muttermilch über. Während einer Hydrocortison-Ersatztherapie sind keine Nebenwirkungen beim Säugling zu erwarten. Eine Hydrocortison-Ersatztherapie kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es hat sich gezeigt, dass es für Patientinnen mit Nebennierenrindeninsuffizienz schwieriger ist, ein Kind über die komplette Schwangerschaft auszutragen, was höchstwahrscheinlich auf die zugrunde liegende Erkrankung zurückzuführen ist. Es gibt keine Hinweise, dass die Hydrocortison-Ersatztherapie die Fertilität beeinträchtigt.

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

Hydrocortison hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Müdigkeit und Schwindelgefühl wurden gemeldet. Eine nicht oder unzureichend behandelte Nebennierenrindeninsuffizienz kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Hydrocortison wird als Ersatztherapie angewendet, um den normalen Cortisol-Spiegel wiederherzustellen. Das Nebenwirkungsprofil bei der Behandlung von Nebennierenrindeninsuffizienz ist somit nicht vergleichbar mit dem bei anderen Erkrankungen, für deren Behandlung erheblich höhere Dosen oraler oder parenteraler Glucocorticoide erforderlich sind. Nebenwirkungen bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz, die mit physiologischen Dosen Hydrocortison behandelt werden, sind meistens auf Über- oder Unterdosierung zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle werden Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien an Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz unter Hydrocortison (veränderte Wirkstofffreisetzung oder kontinuierliche Hydrocortisoninfusion) beobachtet wurden:

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Vertigo, Kopfschmerz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastroenteritis, Durchfall und Übelkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung

Außerdem wurden die folgenden Nebenwirkungen unter anderen Arzneimitteln mit Hydrocortison gemeldet, die für andere Indikationen als die Ersatztherapie in höheren Dosen bei Nebennierenrindeninsuffizienz angewendet wurden (Häufigkeit unbekannt):

Erkrankungen des Immunsystems

Aktivierung einer Infektion (Tuberkulose, Pilz- und Vireninfektionen einschließlich Herpes)

Endokrine Erkrankungen

Auslösung von Glukoseintoleranz oder Diabetes mellitus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Salz- und Wasserverhaltung, die zu Ödem, Hypertonie und Hypokaliämie führen

Psychiatrische Erkrankungen

Euphorie, Psychose, Schlaflosigkeit

Augenerkrankungen

Erhöhter Augeninnendruck und Katarakte

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Dyspepsie und Verschlimmerung bereits vorhandener Geschwüre

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Cushing-artige Symptome, Dehnungstreifen, Ekchymose, Akne und Hirsutismus, beeinträchtigte Wundheilung

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Osteoporose mit spontanen Frakturen und Muskelschwäche

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeit

Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110), Ponceau-4R-Aluminiumsalz (E124) und Allurarot-Aluminium-Komplex (E129) können allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde keine akute Überdosierung mit Hydrocortison bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz festgestellt. Es gibt kein Antidot. Wenn Nebenwirkungen auftreten, sollte nach Bedarf eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glucocorticoide, ATC-Code: H02AB09

Hydrocortison ist ein Glucocorticoid. Es ist die synthetische Form des Hormons Cortisol, das von der Nebennierenrinde ausgeschieden wird. Glucocorticoid bindet an Glucocorticoidrezeptoren im Zytosol, was zu einer Aktivierung oder Supprimierung von Proteinsynthese führt, die u. a. eine Rolle im Immunsystem spielt. Glucocorticoide sind u. a. notwendig für den Stoffwechsel, das Immunsystem, die Skelettmuskulatur und Homöostase-Funktionen. Hydrocortison bewirkt eine Salzverhaltung und wird als Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz angewendet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Hydrocortison wird nach Einnahme gut im Magen-Darm-Trakt aufgenommen. Die höchste Plasmakonzentration wird etwa 1 Stunde nach Einnahme erreicht.

Verteilung

Im Plasma ist Cortisol an Corticosteroid-bindendes Globulin (CBG, auch Transcortin genannt) und Albumin gebunden. Die Bindung beträgt etwa 90 %. Hydrocortison geht in die Plazenta über, und kleine Mengen wurden in der Muttermilch nachgewiesen.

Biotransformation

Hydrocortison wird in der Leber und anderen Geweben hydrogeniert und zu Abbauprodukten wie Dihydrocortisol und Tetrahydrocortisol verstoffwechselt. Hydrocortison ist ein Substrat des CYP3A4 (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Die Metaboliten werden vorrangig als Glucuronide in den Urin ausgeschieden, begleitet von einer sehr geringen Menge unveränderten Hydrocortisons. Hydrocortison geht in die Plazenta über, und kleine Mengen wurden in der Muttermilch nachgewiesen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 1 bis 2 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei Dosen zwischen 5 mg und 40 mg ist die Hydrocortison-Exposition geringer als dosisproportional. Der wahrscheinlichste Grund dieser Dosisabhängigkeit ist ein höherer First-Pass-Effekt bei höheren Dosen. Es ist unbekannt, ob die Hydrocortison-Exposition zeitabhängig ist.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Hydrocortison ist ein Ersatz für fehlendes körpereigenes Cortisol. Deswegen gibt es einen direkten pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Zusammenhang.

Pharmakokinetik bei Leber- und Nierenpatienten

Bei Leberpatienten kann es zu einer verzögerten Verstoffwechslung von Hydrocortison kommen. Dies kann zu einer erhöhten Hydrocortison-Konzentration führen. Bei Nierenpatienten kann eine verzögerte Inaktivierung und Elimination von Hydrocortison durch die Nieren zu erhöhten Hydrocortison-Konzentrationen führen. Das klinische Ansprechen auf Hydrocortison sollte deswegen bei Leber- und bei Nierenpatienten engmaschig überwacht werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Reproduktionstoxizität mit Hydrocortison an Mäusen und Ratten sind Gaumenspalten und Wachstumsverzögerungen aufgetreten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Jede Acecort Filmtablette in den Stärken 1 mg, 5 mg und 10 mg enthält:

Lactose-Monohydrat

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Magnesiumstearat [pflanzlich] (Ph.Eur.)

Acecort 1 mg enthält außerdem:

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talkum

Acecort 5 mg enthält außerdem:

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talkum

Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Ponceau-4R-Aluminiumsalz (E124)

Acecort 10 mg enthält außerdem:

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talkum

Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110)

Allurarot-Aluminium-Komplex (E129)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Acecort 1 mg Filmtabletten: 1 Jahr

Acecort 5 mg, Acecort 10 mg und Acecort 10 und 5 mg Filmtabletten: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

PVC-PE-PVdC/Alu-Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Acecort 1 mg, Acecort 5 mg, Acecort 10 mg Filmtabletten: 30 Tabletten pro Packung

Eine Packung enthält 3 PVC-PE-PVdC/Alu-Blisterpackungen mit 10 Filmtabletten.

Acecort 10 und 5 mg Filmtabletten: 84 Tabletten pro Packung

Kombi-Packung: Eine Faltschachtel enthält 4 Blisterpackungen mit je 21 Filmtabletten für eine Woche. Eine Blisterpackung enthält 7 rote 10 mg Filmtabletten (für die Dosis am Morgen) und 14 orangefarbene 5 mg Filmtabletten (für die Dosis am Nachmittag und am Abend).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ace Pharmaceuticals BV
Schepenveld 41
3891 ZK Zeewolde
Niederlande

Örtlicher Vertreter:
Ace Pharmaceuticals GmbH
Prinzenallee 7
40546 Düsseldorf
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Acecort 1 mg Filmtabletten:	7005133.00.00
Acecort 5 mg Filmtabletten:	7005134.00.00
Acecort 10 mg Filmtabletten:	7005135.00.00
Acecort 10 mg und 5 mg Filmtabletten:	7005136.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Acecort 1 mg Filmtabletten:	17. Dezember 2021
Acecort 5 mg Filmtabletten:	17. Dezember 2021
Acecort 10 mg Filmtabletten:	17. Dezember 2021
Acecort 10 mg und 5 mg Filmtabletten:	17. Dezember 2021

10. STAND DER INFORMATION

05.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig