

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Glucocorticoide,  
oral, Gruppe 3, Stufe 2

Vom 8. November 2022

## Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf .....	3
4.	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 in seiner Sitzung am 8. November 2022 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Glucocorticoide, oral, Gruppe 3“ in Stufe 2 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie 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	
Darreichungsformen:	Filmdoubletten, Doubletten"	

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

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Filmtabletten“ (neben der Wirkstärke 10 mg in den neuen Wirkstärken 1 mg und 5 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. 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.

#### 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

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerFO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

### **Stellungnahmeberechtigte**

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahmerecht nicht besteht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 8. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

#### **4. Anlage**

## Arzneimittel-Festbeträge

### Eingruppierung einer neuen Darreichungsform mit neuen Wirkstärken

#### Stufe: 2

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Glucocorticoide, oral Gruppe: 3  <u>Wirkstoff</u> Hydrocortison	<b>Filmdoubletten</b>	1 mg = 0,5 wäf 5 mg = 2,5 wäf 10 mg = 5 wäf  (wäf)	30 30 30	ACECORT	ACE Pharmaceuti cals B.V.

Anlage

**Festbetragsgruppe:**

**Glucocorticoide, oral**

**Gruppe 3**

**Gruppenbeschreibung**

verschreibungspflichtig

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

**Filmdabletten**, Tabletten \*

**Äquivalenzfaktor**

Cortisonacetat

2,5

Hydrocortison

2

Wirkstoff

Hydrocortison

Präparat

ACECORT

Hersteller

ACE Pharmaceuticals B.V.

**Darreichungsform**

**Filmdabletten**

1 mg = 0,5 wäf

5 mg = 2,5 wäf

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

<b>Wirkstärken- äquivalenzfaktor</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*</b>
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
17952851	ACECORT 1 mg Filmtabletten	ACE Pharmac.	Filmtabletten	30	÷	22,25	23,65	39,41	-, -
17952868	ACECORT 5 mg Filmtabletten	ACE Pharmac.	Filmtabletten	30	÷	8,44	9,41	21,96	-, -
17952874	ACECORT 10 mg Filmtabletten	ACE Pharmac.	Filmtabletten	30	÷	9,04	10,02	22,71	-, -

3 Treffer insgesamt.

## PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

### ACECORT 1 mg Filmtabletten

P 17 952 851 Arzneimittel, Verschr.pflicht









30 St ACEPH

Taxe-EK: 23,65

Taxe-VK: 39,41

#### 8 Inhaltsstoffe:

1 Tabl. enthält:

-  Hydrocortison 1 mg
-  Lactose-1-Wasser
-  Carboxymethylstärke, Natrium Typ A
-  Magnesium stearat (pflanzlich)
-  Poly(vinylalkohol)
-  Titandioxid
-  Macrogol 3350
-  Talkum

Bearbeitungsstand: 29.07.2022

## ANBIETER

<b>ACECORT 1 mg Filmtabletten</b>	30 St	ACEPH	Taxe-EK: 23,65
P 17 952 851 Arzneimittel, Verschr.pflicht			Taxe-VK: 39,41

## INVERKEHRBRINGER

### BASISDATEN

Anbiaternummer:	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/m<sup>2</sup>/Tag bei Patienten, die nur eine Nebennierenrindeninsuffizienz haben, und bei 10 bis 15 mg/m<sup>2</sup>/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 Antikoagulanzspiegel im Blut senken, sodass eine Überwachung der gewünschten Antikoagulanz-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:

<b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
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, Dehnungsstreifen, 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](http://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 H<sub>2</sub>O (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  
Schenpveld 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