

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Hydrocortison (Alkindi®)

Diurnal Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.04.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	4
1.1 Administrative Informationen	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	17
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	5
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	17
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	17
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	18
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
FDA	Federal Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
PIP	Paediatric investigation plan
pU	Pharmazeutisches Unternehmen
PUMA	Paediatric use marketing authorization
SmPC	Summary of product characteristics
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Diurnal Limited
Anschrift:	Cardiff Medicentre, Heath Park Cardiff, CF14 4UJ United Kingdom

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Mike Withe
Position:	Director Commercial
Adresse:	Cardiff Medicentre, Heath Park Cardiff, CF14 4UJ United Kingdom
Telefon:	+44 (0) 2920 682 069
Fax:	+44 (0) 7826 290 335
E-Mail:	mikewithe@diurnal.co.uk

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Diurnal Limited
Anschrift:	Cardiff Medicentre, Heath Park Cardiff, CF14 4UJ United Kingdom

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Hydrocortison
Handelsname:	Alkindi®
ATC-Code:	H02AB09

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Alkindi® ist zugelassen als Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre). Der aktive Wirkstoff ist Hydrocortison (Kortisol), ein natürliches Glukocortikoid. Alkindi® (Hydrocortison) ist wirkidentisch mit dem körpereigenen Hormon Cortisol und wird als Ersatztherapie eingesetzt, um einen Mangel an körpereigenen Glucocorticoiden auszugleichen.

Nebennierenrindeninsuffizienz ist eine sehr seltene Erkrankung mit einer Prävalenz zwischen 1-2 Patienten je 10.000 Bewohnern und umfasst eine Gruppe von Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen, bei denen die Nebennieren unzureichende Mengen an Steroidhormonen produzieren. Die einzige verfügbare und wirksame Therapie des Glucocorticoid-Mangels besteht in einer lebenslangen Substitution mit Hydrocortison (Cortisol). Das verabreichte Hydrocortison wirkt dabei so vielfältig wie körpereigenes Cortisol.

Hydrocortison als Ersatztherapie für Nebennierenrindeninsuffizienz ist ein altbekannter Wirkstoff und wurde in den 1950er Jahren entwickelt. Alkindi® und bereits verfügbare Hydrocortison-Präparate haben den gleichen aktiven Wirkstoff (Hydrocortison) und den gleichen Wirkmechanismus. Der Haupteffekt von Glucocorticoiden wie Hydrocortison ist die Expressionskontrolle vieler Gene. Glucocorticoide penetrieren durch die Zellmembran, binden im Zytoplasma an spezifische Glucocorticoid-Rezeptoren und regulieren die Expression verschiedener Zielgene z. B. von Enzymen der Gluconeogenese oder auch von β 2-Adrenozeptoren. Daneben kann der cortisolgebundene Glucocorticoid-Rezeptor auch direkte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wechselwirkungen mit anderen Transkriptionsfaktoren (z. B. NF- κ B) eingehen, dieser Mechanismus spielt für die Wirkung auf das Immunsystem eine wesentliche Rolle.

Alkindi® weist klinische relevante Anwendungsvorteile gegenüber der Therapiealternative Hydrocortison auf:

- Für die Behandlung von pädiatrischen Patienten, besonders von Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern, sind bis heute keine speziell angepassten und lizenzierte pädiatrische Formulierungen zur oralen Verabreichung von Hydrocortison verfügbar. Für eine lebenserhaltende Therapie mit Hydrocortison sind pädiatrische Patienten auf individuell hergestellte und angepasste Formulierungen und Dosierungen angewiesen, die mit einer Vielzahl von Sicherheits-, Dosierungs-, und Qualitätsproblemen einhergehen. Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison ermöglicht eine adäquate und sichere Behandlung von pädiatrischen Patienten mittels einer speziellen pädiatrischen Formulierung (Kapseln zum Öffnen).

Alkindi® wurde von der European Medicines Agency (EMA) unter Anwendung des PUMA (Paediatric Use Marketing Authorization) Zulassungsverfahrens als Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab Geburt bis unter 18 Jahre) zugelassen. Unter Anwendung der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und eines pädiatrischen Prüfplans (PIP) wurde Alkindi® als “Hybrid application“ unter Heranziehung von Hydrocortison als Referenzprodukt entwickelt und zugelassen. Unabhängig davon, dass der Gemeinsame Bundesausschuss die wirkstoffgleiche Altsubstanz Hydrocortison als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt hat, möchte der pU darauf hinweisen, dass die Zulassungspopulation von Alkindi® auch für den sogenannten Evidenztransfer nach § 5 Abs. 5a AM-NutzenV qualifiziert, da folgende Bedingungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Erwachsenen und Kindern erfüllt sind:

1. Der Wirkmechanismus von Hydrocortison ist bei Kindern und Erwachsenen identisch.
2. Das Erkrankungsbild von pädiatrischen Patienten unterscheidet sich nicht von dem erwachsener Patienten.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit des aktiven Wirkstoffs Hydrocortison kann von Erwachsenen auf Kindern übertragen werden.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre).	09. February 2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	---

Für das zu bewertende Arzneimittel Alkindi® gibt es in Deutschland über das in [Tabelle 1-5](#) benannte Anwendungsgebiet hinaus keine weiteren zugelassenen Anwendungsgebiete. Für den aktiven Wirkstoff Hydrocortison gibt es in Deutschland weitere zugelassene Anwendungsgebiete. Da diese Anwendungsgebiete sich nicht auf Alkindi® beziehen werden sie an dieser Stelle nicht weiter betrachtet.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre).	Hydrocortison
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 26. Februar 2018 fand unter der Vorgangsnummer 2017-B-295 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung mit dem G-BA zur Festlegung der ZVT statt. Im Rahmen dieser Beratungsanforderung hat der G-BA die ZVT wie folgt bestimmt:

- Hydrocortison

Dieser Festlegung zur ZVT wird im vorliegenden Dossier gefolgt.

Das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT enthalten mit Hydrocortison identische aktive Wirkstoffe mit identischem Wirkmechanismus. Die Zulassung von Alkindi® als PUMA Arzneimittel basiert auf einer sogenannten Hybrid-Einreichung unter Anwendung von Hydrocortison als Referenzprodukt. Obwohl Alkindi® einen altbekannten Wirkstoff enthält, der auch in Vergangenheit bereits zur Behandlung von pädiatrischen Patienten zugelassen war hat der G-BA Alkindi® aufgrund der Zulassung als PUMA Arzneimittel in die frühe Nutzenbewertung für neue Wirkstoffe aufgenommen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Morbidität

Cortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene

In Studie Infacort 003 führte die einmalige Gabe von Alkindi® zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Serumcortisolkonzentration. In der Studie Infacort 004 führte die fortgesetzte tägliche Gabe von Alkindi® zu einer Erhöhung des Cortisolspiegels, ohne Anstieg der Konzentration adrenaler Androgene.

Auftreten adrenaler Krisen und Anzeichen für eine Über- und Unterdosierung

Für Patienten die in die Folgestudie Infacort 004 eingeschlossen wurden, wurden während der ersten 12 Monate bis zum Zeitpunkt der vorliegenden Interimanalyse keine adrenalen Krisen berichtet und keine Anzeichen für eine Unter- oder Überbehandlung mit Hydrocortison dokumentiert.

Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates

In Studie Infacort 003 bewerteten die Eltern die Schmackhaftigkeit von Alkindi®, beruhend auf der Einmalgabe an ihr Kind, insgesamt als positiv. Sechs von 12 pädiatrischen Patienten in der höchsten Alterskohorte beurteilten die Schmackhaftigkeit von Alkindi® mittels des Fragebogens für Kinder neutral bis positiv.

Wachstumsgeschwindigkeit

In Studie Infacort 004 wurde unter fortdauernder täglicher Gabe von Alkindi® keine Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit festgestellt. Körpergröße und Gewicht der Patienten lagen innerhalb einer Standardabweichung um den Populationsmittelwert des jeweiligen Parameters für Kinder in Deutschland.

Tanner-Entwicklungsstadium

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Studie Infacort 004 wurde unter fortdauernder täglicher Gabe von Alkindi® keine Zunahme der Tanner-Stadien-Bewertung festgestellt, also keine vorzeitige Entwicklung externer primärer oder sekundärer Geschlechtsmerkmale.

Sicherheit*Unerwünschte Ereignisse*

In Studie Infacort 003 wurden nach Einmalgabe von Alkindi® unerwünschte Ereignisse in 8 von 24 Patienten festgestellt. Keines der Ereignisse war therapieassoziiert, schwer, schwerwiegend, oder führte zum Therapieabbruch. Das häufigste unerwünschte Ereignis war Durchfall (13%), gefolgt von Erbrechen (8%).

In Studie Infacort 004 wurden, bei kontinuierlicher täglicher Gabe von Alkindi®, unerwünschte Ereignisse in 12 von 18 Patienten festgestellt. Keines der Ereignisse war therapieassoziiert, schwer, oder führte zum Therapieabbruch. Der Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen lag höher als in der Infacort 003 Studie, wahrscheinlich aufgrund der längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Das häufigste unerwünschte Ereignis war Fieber (39% der Patienten), gefolgt von Virusinfektion der oberen Atemwege (28%) und Erbrechen (22%). Ein Patient hatte ein schwerwichtiges unerwünschtes Ereignis (Quallenstich, nicht therapieassoziiert).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern (ab der Geburt bis unter 8 Jahre).	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der pU leitet aus der verfügbaren Evidenz zur Morbidität, Sicherheit und Lebensqualität von Alkindi® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Hydrocortison keinen Zusatznutzen ab. Der G-BA hat für die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Alkindi® das altbekannte wirkstoffgleiche Hydrocortison als ZVT bestimmt. Auf Basis des daraus resultierenden Vergleichs von zwei Präparaten mit identischen Wirkstoffen sowie identischen Formulierungen und annähernd gleichen Dosierungen besteht grundsätzlich keine technische Möglichkeit einen (patientenrelevanten) Unterschied zugunsten des einen oder anderen Präparates nachzuweisen. Erwartungen einen solchen Nachweis im Rahmen einer vergleichenden klinischen Studie (Alkindi® vs Hydrocortison) zu führen, stehen im Gegensatz zur EU-Kinderverordnung Nr. 1901/2006 der Zulassungsbehörden welche anstrebt, Kinder vor unnötigen Studien zu schützen und wenn möglich vorhandene Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Dieser Empfehlung ist die EMA gefolgt und hat Alkindi® eine spezielle pädiatrische Zulassung erteilt (PUMA). Nach erfolgter Zulassung vom Alkindi ist nicht zu erwarten, dass die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Alkindi® vs. Hydrocortison in zukünftigen klinischen Studien untersucht werden wird.

Da auch methodisch keine Möglichkeit besteht, unter Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz zu Alkindi und Hydrocortison einen adjustierten indirekten Vergleich zum Nachweis eines Zusatznutzens durchzuführen, wird auf eine vergleichende Darstellung verzichtet. Auf eine Darstellung der bei der EMA eingereichten Daten zu Alkindi® auf Basis der klinischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 und zu Hydrocortison (besonders CTD 2.5, CTD 2.73 und CTD 2.74) in Modul 4 wird an dieser Stelle verwiesen.

Der pU leitet einen Zusatznutzen für Alkindi® aus der erstmaligen Verfügbarkeit einer zugelassenen, speziellen pädiatrischen Formulierung ab, welche es ermöglicht, nicht-zweckmäßige und nicht-kindgerechte orale Hydrocortison Formulierungen zu ersetzen. In Übereinstimmung mit Forderungen von Zulassungsbehörden wie der EMA und FDA erlaubt Alkindi® eine sichere und wirkungsvolle Behandlung von pädiatrischen Patienten ab Geburt und ersetzt derzeitige Behandlungsstandards.

Der pU beansprucht den Zusatznutzen für pädiatrische Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz ab Geburt bis 8 Jahre. Ein zwingender Bedarf für pädiatrische Fertigarzneimittel besteht besonders für Neugeborene, Kleinkinder und Kinder welche geringe Tagesdosen Hydrocortison benötigen, die zudem in mehreren Einzeldosen über den Tag verteilt eingenommen werden sollten und somit in besonderer Weise von möglichen Dosierungs- und Verordnungsfehlern betroffen sind. Berücksichtigt sind auch Patienten die Schwierigkeiten haben Tabletten zu schlucken und deshalb spezielle pädiatrische Formulierungen benötigen. Für ältere Patienten in der Zulassungspopulation (≥ 8 - < 18 Jahre) wird kein Zusatznutzen beansprucht. Es wird angenommen, dass die meisten dieser Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bereits sicher mit verfügbaren Hydrocortison Fertigarzneimitteln (Tablette mit der Wirkstärke 10 mg) behandelt werden und kein Bedarf für spezielle pädiatrische Formulierungen besteht.

Die ZVT Hydrocortison ist in Deutschland als Fertigarzneimittel (Tabletten mit der Wirkstärke 10 mg) verfügbar. Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Hydrocortison-Tagesdosis für Kinder individuell zu handhaben und beträgt 10 bis 15 mg je m² Körperoberfläche. Für pädiatrische Patienten <18 Jahre ergeben sich aufgrund der Dosierung in Anhängigkeit von der Körperoberfläche mögliche Tagesdosen von 2,32 – 28,82 mg, die gemäß Fachinformation auf 2 Einzeldosen aufzuteilen sind. In der klinischen Praxis und Behandlungsempfehlungen wird eine Aufteilung auf bis zu 4 Einzeldosen empfohlen, vergleichbar Alkindi®.

Die Anpassung der empfohlenen Tagesdosis bei Behandlung von pädiatrischen Patienten im Wachstumsprozeß verursacht erhebliche Unsicherheiten bezüglich der zu verabreichenden Dosierung. Die zusätzliche Aufteilung der erforderlichen Tagesdosis auf bis zu vier Einzeldosen bedeutet ein erhebliches Risiko von Unter- oder Überdosierungen. So erfordert z.B. die Aufteilung einer Tagesdosis von 2,32 mg (kleinste erforderliche Tagesdosis für pädiatrische Patienten bei Geburt) auf vier Einzeldosen von je 0,58 mg eine fortdauernde erhebliche Unsicherheit für behandelnde Ärzte, Eltern und Patienten.

Aufgrund fehlender pädiatrischer Fertigarzneimittel ist der derzeitige Behandlungsstandard die patientenindividuelle Herstellung von Hydrocortison-Rezepturen in Apotheken und/oder die Verabreichung von zerkleinerten Hydrocortison Tabletten. Diese Verfahren sind jedoch nicht zweckmäßig, hinsichtlich der Dosierung und Verteilung des Wirkstoffs sehr uneinheitlich und erlauben keine kontinuierliche, sichere und wirkungsvolle Behandlung von pädiatrischen Patienten. In der Praxis führt dies zu erheblichen Über- und Unterdosierungen, welche unerwünschte Ereignisse und unzureichende Therapieergebnisse zur Folge haben, wie etwa das Cushing Syndrom bei Patienten mit Wachstumsstillstand oder eine starke Gewichtszunahme. Hinsichtlich der Eignung von individuell hergestellten Rezepturen oder zerkleinerten Tabletten besteht daher in der medizinischen Praxis die Einschätzung, dass die derzeitige Behandlungspraxis abgelöst werden sollte durch pädiatrische Fertigarzneimittel.

Dies entspricht auch der Einschätzung von Zulassungsbehörden wie der FDA und EMA. Die FDA betont, dass individuell hergestellte Formulierungen keine Zulassung durch die Zulassungsbehörden haben und die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Formulierungen nicht verifiziert ist. Auch fehlt den Rezepturen ein Qualitätsnachweis, so dass eine schlechte Produktqualität mit einem unbekanntem Gesundheitsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann. In Übereinstimmung hiermit fördert die EMA die Entwicklung von speziellen pädiatrischen Arzneimitteln und Formulierungen mit dem PUMA Zulassungsverfahren, um eine bestehende off label Behandlungspraxis und die Verwendung von Arzneimitteln für Erwachsene durch spezielle pädiatrische Arzneimittel zu ersetzen. Konsequenterweise wurde Hydrocortison in 2010 in die Prioritätsliste der EMA für die Entwicklung von pädiatrisch optimierten Arzneimitteln aufgenommen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend ist der pU der Auffassung, dass Alkindi® als spezifisch pädiatrische Formulierungen einen patientenrelevanten Zusatznutzen für Neugeborene, Kinder und Jugendliche (ab der Geburt bis <18 Jahre) gewährleisten und beansprucht einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation bezüglich der Fragestellung sind Neugeborene, Kinder und Jugendliche ab der Geburt bis unter 18 Jahre. Pädiatrische Patienten die für einen Zusatznutzen in Frage kommen sind aufgrund der Verwendung von individuellen Rezepturen und Verabreichung von zerkleinerten Tabletten dem Risiko einer zu niedrigen oder zu hohen Dosierung ausgesetzt, was unerwünschte Ereignisse und unzureichende Therapieergebnisse zur Folge haben kann.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Wie im vorhergehenden Abschnitt dargelegt, sind aktuelle Hydrocortisonpräparate nicht speziell für Kinder mit Nebennierenrindeninsuffizienz entwickelt worden und nicht in einer angemessenen Einheitsdosis zur oralen Verabreichung erhältlich.

Studien haben gezeigt, dass die individuelle Herstellung von Hydrocortison aus den aktuell verfügbaren Formulierungen zu einer hochgradig variablen und ungenauen Dosierung führt. Patientenrelevante Folgen einer ungenauen, inkonsistenten Dosierung können sein:

- Reduzierte Endgröße der Patienten
- Erhöhtes Risiko für Cushing-Symptome als Folge einer Überbehandlung mit Hydrocortison
- Erhöhtes Auftreten von adrenalen Krisen und damit einhergehendes erhöhtes Sterblichkeitsrisiko

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Erhöhte Inzidenz hypoglykämischer Episoden
- Geringere Lebensqualität

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre).	783 – 1.175

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre).	Neugeborene, Kleinkinder und Kinder (ab der Geburt bis unter 8 Jahre)	Nicht quantifizierbar	356 - 534
		davon congenitale adrenale Hyperplasie		338 – 507
		davon andere Formen AI		18 - 27

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Mio Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre).	Adrenale Insuffizienz (AI) €1.201,65 – €14.724,47 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €1.498,84 - €22.090,53	Adrenale Insuffizienz (AI) €0,043 - €0,869 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €1,115 - €24,653
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Berechnung der minimal möglichen und maximal möglichen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt berücksichtigt 783-1175 Patienten, davon 39 – 59 mit AI und 744 – 1116 mit CAH</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Millionen Euro	
Adrenale Insuffizienz (AI)	€0,043 - €0,869
Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH)	€1,115 - €24,653
<p>Die Berechnung der minimal möglichen und maximal möglichen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt berücksichtigt 783-1175 Patienten, davon 39 – 59 mit AI und 744 – 1116 mit CAH</p>	

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Millionen Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Ersatztherapie bei adrenaler Insuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis <18 Jahre).	Neugeborene und Kinder (ab der Geburt bis <8 Jahre)	Adrenale Insuffizienz €1.201,65 – €7.879,62 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €1.498,84 - €11.819,43	Adrenale Insuffizienz €0,022 - €0,213 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €0,507 - €5,992
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Berechnung der minimal möglichen und maximal möglichen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt berücksichtigt 356 - 534 Patienten, davon 18 – 27 Patienten mit AI und 338 – 507 mit CAH</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Millionen Euro	
Adrenale Insuffizienz (AI)	€0,022 - €0,213
Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH)	€0,507 - €5,992
<p>Die Berechnung der minimal möglichen und maximal möglichen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt berücksichtigt 356 - 534 Patienten, davon 18 – 27 Patienten mit AI und 338 – 507 mit CAH</p>	

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Millionen Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Ersatztherapie bei adrenaler Insuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis <18 Jahre).	Hydrocortison (Fertigarzneimittel)	Neugeborene, Kinder und Jugendliche (von Geburt bis <18 Jahre)	Adrenale Insuffizienz €42,34 - €841,54 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €42,34 - €841,54	Adrenale Insuffizienz €0,002 - €0,050 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €0,032 - €0,939
		Hydrocortison (Rezeptur unter Verwendung von Hydrocortison Pulver)		Adrenale Insuffizienz €194,76 – 23.984,00 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €194,76 - €23.984,00	Adrenale Insuffizienz €0,008 - €1,415 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €0,145 - €26,766
		Hydrocortison (Rezeptur unter Verwendung von Hydrocortison Tabletten)		Adrenale Insuffizienz €304,85 - €31.873,48 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €304,85 - €31.873,48	Adrenale Insuffizienz €0,012 - €1,881 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €0,227 - €35,571
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Die Berechnung der minimal möglichen und maximal möglichen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt berücksichtigt 783-1175 Patienten, davon 39 – 59 mit AI und 744 – 1116 mit CAH</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels sind identisch für Patienten mit AI und congenitaler adrenaler Hyperplasie.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung muss abhängig vom Ansprechen des Patienten individuell angepasst werden. Es soll die niedrigstmögliche Dosis angewendet werden.

Das klinische Ansprechen auf die Behandlung ist zu überwachen und die Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen beobachtet werden, die möglicherweise eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Gegenanzeigen

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

Patienten mit Dysphagie oder frühgeborene Säuglinge, bei denen die orale Nahrungsaufnahme noch nicht etabliert ist.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Adrenale Krise

Wenn das Kind erbricht oder akut erkrankt, sollte unverzüglich eine parenterale Hydrocortisongabe eingeleitet werden. Die Betreuungspersonen des Kindes sollten darin geschult sein, in Notfällen eine solche Anwendung vorzunehmen.

Bei plötzlichem Absetzen der Behandlung mit Alkindi® besteht die Gefahr, dass es zu einer adrenalen Krise und zum Tod kommt. Durch zu schnelles Absetzen von Corticosteroiden kann eine arzneimittelinduzierte sekundäre Nebenniereninsuffizienz auftreten; das Risiko hierfür kann durch eine allmähliche Dosisreduktion verringert werden. Eine solche relative Insuffizienz kann nach Absetzen der Therapie noch mehrere Monate fortbestehen. Wenn in dieser Zeit Stresssituationen auftreten, sollte die Corticosteroidtherapie wieder aufgenommen werden.

Infektionen und Impfungen

Ein Ersatz von Corticosteroiden bei Nebenniereninsuffizienz führt nicht zu Immunsuppression und stellt daher keine Kontraindikation für die Gabe von Lebendimpfstoffen dar.

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 Steroid-Stressdosen begonnen werden. Bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz besteht bei Infektionen die Gefahr einer lebensbedrohlichen adrenalen Krise. Daher ist eine erhöhte klinische Wachsamkeit für Infektionen erforderlich und bei Infektionsverdacht ist frühzeitig ein Spezialist zu konsultieren.

Unerwünschte Wirkungen der Corticosteroid-Ersatztherapie

Die meisten unerwünschten Wirkungen von Corticosteroiden sind von der Dosis und der Expositionsdauer abhängig. Bei der Anwendung von Corticosteroiden als Ersatztherapie sind unerwünschte Wirkungen daher weniger wahrscheinlich.

Corticosteroide können bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen zu möglicherweise irreversiblen Wachstumsverzögerungen führen. Zur Behandlung sollte die geringstmögliche Dosis eingesetzt werden, die zur Erzielung der gewünschten klinischen Wirkung erforderlich ist. Falls eine Dosisreduktion möglich ist, sollte diese allmählich erfolgen.

Eine hoch dosierte Steroid-Ersatztherapie kann bei Kindern zu einer Beeinträchtigung der Knochenmineraldichte führen. Es sollte, abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten, die niedrigste wirksame Steroiddosis gegeben werden.

Die Patienten und/oder ihre Betreuungspersonen sind darauf hinzuweisen, dass bei erwachsenen Patienten unter Ersatzdosen von Hydrocortison potenziell schwere psychiatrische Nebenwirkungen wie Euphorie, Manie, Psychose mit Halluzinationen und Delirium beobachtet wurden. Die Symptome treten meist innerhalb einiger Tage oder Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Bei hoher Dosierung/systemischer Exposition ist das Risiko möglicherweise höher, die Dosierung lässt jedoch keine Vorhersage bezüglich des Einsetzens, der Art, des Schweregrads oder der Dauer der Reaktionen zu. Die meisten Reaktionen klingen nach einer Dosisreduktion oder nach Absetzen der Behandlung ab, es kann jedoch eine spezifische Behandlung erforderlich sein.

In seltenen Fällen wurden unter Corticosteroidbehandlung anaphylaktoide Reaktionen beobachtet, insbesondere bei Patienten, bei denen bereits anamnestisch Arzneimittelallergien aufgetreten waren.

Sehstörungen

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen berichtet werden. Wenn Patienten mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

anderen Sehstörungen vorstellig werden, sollten sie zur Ursachenabklärung an einen Augenarzt überwiesen werden. Zu den möglichen Ursachen gehören Katarakte, Glaukome oder seltene Erkrankungen wie die zentrale seröse Chorioretinopathie, die nach der systemischen und topischen Therapie mit Corticosteroiden berichtet wurden.

Ausscheidung von Granulat

Da der innere Teil der Körnchen nach Freisetzung des Wirkstoffs nicht vom Darm resorbiert wird, sind im Stuhl manchmal Granulatreste sichtbar. Dies bedeutet nicht, dass das Arzneimittel seine Wirkung nicht entfaltet hat, und der Patient sollte deshalb keine zusätzliche Dosis einnehmen.

Weitere ausführliche Informationen sind dem Modul 3, Abschnitt 3.4, sowie der vollständigen, aktuellen Produktinformation für Alkindi® (Hydrocortison) zu entnehmen.