

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Astonin H 0,1 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Fludrocortison
1 Tablette enthält 0,1 mg Fludrocortison.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Astonin H enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro maximaler Tagesgesamtosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Runde Tablette mit Teilungsrille und Prägung EM 59.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Substitutionstherapie bei
 - o M. Addison
 - o Salzverlustsyndrom
- Kurzzeittherapie der schweren behandlungsbedürftigen hypoadrenergen orthostatischen Hypotension (Dysautonomie). Astonin H ist nur indiziert, falls allgemeine und physikalische Maßnahmen nicht ausreichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte individuell angepasst werden. Als Richtlinien können gelten:

Substitutionstherapie

Die Dosierung im Rahmen der Substitutionstherapie ist in jedem Fall individuell zu handhaben und unter Kontrolle von Renin sorgfältig einzustellen. Der übliche Dosisbereich liegt bei ½ bis 2 Tabletten (0,05–0,2 mg Fludrocortison) pro Tag. Die Gabe erfolgt je nach Bedarf in Kombination mit Hydrocortison.

Bei Morbus Addison wird die Astonin H Behandlung als Substitutionstherapie mit durchschnittlich 1–2 Tabletten/Tag durchgeführt. Gleichzeitig erhält der Patient eine dem Tagesrhythmus angepasste Cortisolsubstitution.

Beim adrenogenitalen Syndrom gibt man täglich 15–30 mg Hydrocortison/m² Körperoberfläche und zusätzlich Astonin H. Während der ersten Lebenswochen und -monate liegt der Astonin H-Tagesbedarf bei 0,15 bis 0,3 mg Fludrocortison/m² Körperoberfläche (= 1½–3 Tabletten/m² Körperoberfläche), im zweiten Lebensjahr fällt er auf rund die Hälfte ab, im dritten Jahr beträgt er nur noch ein Viertel bis ein Drittel der Anfangsdosierung.

Hypoadrenerge orthostatische Hypotension

Bei hypoadrenerger orthostatischer Hypotension (Dysautonomie) beginnt man die Behandlung Erwachsener im Allgemeinen mit täglich 1–2 Tablette zu 0,1 mg. Die

Dosis kann auf 3 Tabletten erhöht werden. Bei ausgeprägter Symptomatik kann die Dosis weiter gesteigert werden.

Kinder mit orthostatischer Hypotension erhalten anfangs 1–3 Tabletten Astonin H pro Tag. Nach Besserung der Beschwerden wird die Dosis auf 1 bis ½ Tablette/Tag reduziert, ggf wird nur jeden 2. Tag 1 Tablette Astonin H verabreicht.

Die Wirkung setzt gewöhnlich nach 2–3 Tagen ein und überdauert die Beendigung der Therapie um mehrere Tage.

Art der Anwendung

Einnahme: Nach den Mahlzeiten, unzerkaut, mit etwas Flüssigkeit.

- Bei der Substitutionstherapie des M. Addison und dem Salzverlustsyndrom ist in der Regel eine Dauerbehandlung erforderlich.
- Bei hypoadrenerger orthostatischer Hypotension (Dysautonomie) ist die Dauer der Therapie in der Regel auf maximal 2 Monate zu begrenzen.

4.3 Gegenanzeigen

Astonin H darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Patienten über 65 Jahre (gilt nicht für die Substitutionstherapie),
- Hypotonie aufgrund organischer Herzerkrankungen,
- Hypertonie,
- Hypokaliämie,
- Metabolische Alkalose,
- Alle Krankheiten, für die eine Blutdrucksteigerung oder eine Ödementstehung ein erhöhtes Risiko darstellen. Dazu gehören u. a. sklerotische Gefäßveränderungen (z. B. koronare Herzerkrankung oder Zerebralsklerose, Aortenaneurysma, hämodynamisch relevante Herzklappenerkrankungen, Herzinsuffizienz, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie), Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, Lungenödem, Phäochromozytom,
- Hypovolämischer Schock.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Therapie mit Astonin H ist es erforderlich, den Patienten sorgfältig individuell auf das Präparat einzustellen, einschließlich entsprechender Kontrolluntersuchungen z. B. von Gewicht, Blutdruck und Elektrolyten. Salzarme Ernährung und Kaliumsubstitution können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Eine Therapiedauer von 2 Monaten sollte in der Regel nicht überschritten werden, da nur unzureichende Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit einer längerfristigen Therapie vorliegen.

Phäochromozytom-Krise

Nach der Anwendung von Corticosteroiden wurde vom Auftreten einer Phäochromozytom-Krise berichtet, die tödlich verlaufen kann. Bei Patienten mit einem vermuteten oder diagnostizierten Phäochromozytom sollten Corticosteroide nur nach einer an-

gemessenen Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Herzglykoside: Die Glycosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.
- Saluretika, Laxantien: Die Kaliumausscheidung wird vermehrt.
- Coumarin-Derivate: Die Wirkung von Antikoagulantien kann beeinflusst werden und ist daher engmaschig zu kontrollieren.
- Rifampicin, Phenytoin, Barbiturate und Primidon: Die Wirkung von Astonin H kann vermindert werden.
- Östrogene (z. B. Ovulationshemmer): Die Wirkung von Astonin H kann verstärkt werden.
- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): Die Wirkung von Astonin H kann verstärkt werden.
- Glycyrrhizinsäurehaltige Arzneimittel: Verstärkung der mineralokortikoiden Wirkung von Astonin H.
- Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistatthaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidwirkungen überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Fludrocortison bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Auswirkung auf Schwangerschaft, Geburt und postnatale Entwicklung sind unzulänglich. Studien zur embryonalen/fetalen Entwicklung haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Das Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Astonin H darf außer zur Substitution eines endogenen Mineralocorticoidmangels nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Bei Patientinnen mit M. Addison oder AGS mit Salzverlustsyndrom sollte die Therapie engmaschig kontrolliert (z. B. Kontrolle von Blutdruck und Serumkaliumspiegel) und

die Dosis von Fludrocortison gegebenenfalls angepasst werden.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, in welchem Umfang Fludrocortison mit der Muttermilch ausgeschieden wird.

Die Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt bzw. abgestellt werden soll oder, ob die Therapie mit Astonin H fortgesetzt bzw. abgebrochen werden soll, muss unter Berücksichtigung der Vorteile für das gestillte Kind und der Vorteile der Astonin H-Therapie für die Mutter getroffen werden.

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

Bisher liegen keine Hinweise vor, dass Astonin H die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt, gleiches gilt auch für Arbeiten ohne sicheren Halt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht abschätzbar)

Wegen der Vielzahl an therapeutischen Verwendungen, Dosierungen und Anwendungszeiträumen können für Kortikoide keine Häufigkeiten bzgl. des Auftretens von Nebenwirkungen angegeben werden.

Substitutionsbehandlung:

Außer der Möglichkeit einer Überempfindlichkeit gegenüber Astonin H sind bei der Substitutionsbehandlung keine Nebenwirkungen zu erwarten.

Hypoadrenerge orthostatische Hypotension:

Es können folgende Nebenwirkungen auftreten, deren Häufigkeit auch von äußeren Faktoren abhängig ist, z. B. der Kochsalzaufnahme:

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

- Gewichtszunahme
- Ödeme
- Hypokaliämie durch vermehrte Kaliumausscheidung mit Gefahr von Herzrhythmusstörungen, Apathie, Obstipation und Muskelschwäche (bei Patienten mit Myasthenia gravis kann eine vorübergehende Verschlechterung auftreten, die zu einer myasthenischen Krise fortschreiten kann)

Augenerkrankungen:

- verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Herzkrankungen:

- kardiale Hypertrophie

Gefäßerkrankungen:

- Hypertonie

Allgemeine Beschwerden und Beschwerden am Verabreichungsort:

- Kopfschmerzen

Hinweise:

Astonin H wirkt vor allem auf den Elektrolythaushalt. Beim M. Addison werden unter Astonin H bei ausreichender Kochsalz- und Flüssigkeitszufuhr eine vorbestehende Hyperkaliämie, Hyponatriämie und Hypovolämie ausgeglichen.

Auch bei hypoadrenerger orthostatischer Hypotension (Dysautonomie) kann unter Astonin H, wenn pathogenetisch individuell eine Hypovolämie am orthostatischen Syndrom beteiligt ist und keine arterielle Hypertonie vorliegt, eine vermehrte Kochsalz- und Flüssigkeitszufuhr als Voraussetzung für die Wirkung von Astonin H zu den therapeutischen Maßnahmen gehören. Andererseits müssen die Patienten sorgfältig bezüglich einer möglichen Entwicklung von Ödemen (Gewichtszunahme) und einer Hypertonie beobachtet werden.

Da durch eine Astonin-H-Behandlung eine Hypokaliämie, z. B. bei langfristigem Laxantienabusus, verstärkt werden kann, ist hierauf besonders zu achten und ggf. eine Kaliumsubstitution (Bananen, Trockenaprikosen, Kartoffeln) durchzuführen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

E-Mail: crpv@chru-nancy.fr

oder

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

Tel.: (+352) 2478 5592

E-Mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link zum Formular: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medica.html>

4.9 Überdosierung

Akute Intoxikationen mit Fludrocortison sind nicht bekannt. Bei Überdosierungen ist mit verstärkten Nebenwirkungen insbesondere auf den Elektrolythaushalt zu rechnen. Bei erheblicher Überdosierung können auch Glucocorticoid-Wirkungen, die das endokrine System sowie den Stoffwechsel betreffen, auftreten.

Ein Antidot für Fludrocortison ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mineralocorticoid,

ATC-Code: H 02 AA 02

Astonin H enthält ein synthetisches Mineralocorticoid, das sich chemisch nur durch ein Fluor-Atom in Position C9 vom Hydrocortison unterscheidet. Durch diese 9-alpha-Fluorierung wird die Relation Glucocorticoidwirkung zu Mineralocorticoidwirkung stark in Richtung Mineralocorticoidwirkung verschoben. Während die Wirkung auf den Elektrolytstoffwechsel etwa 125mal stärker ist als bei dem körpereigenen Hormon Cortisol, erweist sich die gluconeogenetische und entzündungshemmende Aktivität als nur 8mal stärker. In einem Dosierungsbereich von 0,1–0,4 mg Fludrocortison/Tag (1–4 Tabletten Astonin H/Tag) tritt fast ausschließlich die mineralotrope Wirkung in Erscheinung, die glucocorticoid Wirkung entspricht hierbei einem Prednisolon-Äquivalent von 0,2 bis 0,8 mg/Tag und kann vernachlässigt werden. Die Basis für die Behandlung der Hypotonie bildet die Beeinflussung des Natriumhaushalts durch die Mineralocorticoidwirkungen von Fludrocortison. Analog dem körpereigenen Mineralocorticoid Aldosteron im Rahmen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt Fludrocortison zu einer Sensibilisierung der Gefäße gegen Katecholamine, zu einer Steigerung des Zellurgors und zu einer Erhöhung des Blutvolumens. Die Einflüsse auf den Elektrolythaushalt lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Zu Beginn der Therapie tritt eine renale Natrium- und Wasserretention und eine vermehrte Kaliumausscheidung auf. Mit den Natrium-Ionen wandern Wassermoleküle aus dem Primärharn in die Blutbahn zurück und vermehren das Blutvolumen und die interstitielle Gewebeflüssigkeit, die mit dem Blutserum im Gleichgewicht steht. Die Steigerung des interstitiellen Natrium- und Wassergehalts bewirkt eine Zunahme des Gewebeturgors und eine Änderung der elektrischen Potentiale an den äußeren Zellmembranen, die sich in den Gefäßwänden als erhöhte Vasoansprechbarkeit bemerkbar macht. Nach 7–11 Tagen nimmt bei gleichbleibender Dosierung infolge des Escape-Phänomens die renale Natrium- und Wasserausscheidung zu, so dass sich die Natriumwerte im Serum und das Körpergewicht wieder annähernd normalisieren, während die erhöhte Kaliumausscheidung bestehen bleibt und zu Kaliummangel führen kann. Eingehende klinische Untersuchungen zur Beeinflussung des Elektrolytstoffwechsels durch eine Langzeittherapie mit Fludrocortison zeigten jedoch, dass eine Kaliumsubstitution im Allgemeinen nur dann notwendig ist, wenn bereits vor Beginn der Behandlung eine Hypokaliämie (z. B. bei langfristigem Laxanzien-Gebrauch) vorhanden war.

Im Rahmen von Langzeituntersuchungen wurden unter einer Dosierung von täglich

3–5 Tabletten Astonin H keine Veränderungen des Blutzuckerspiegels nachgewiesen. Unter täglich 1–2 Tabletten Astonin H blieb die körpereigene Cortisol-Produktion unbeeinflusst. Störungen der ovariellen Funktion wurden ebenfalls nicht nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation setzt die Resorption von Fludrocortison sehr rasch ein. Maximale Serumspiegel werden nach durchschnittlich 0,5–1,7 Stunden erreicht. Die Berechnung des Resorptionsquotienten ergab einen Wert von nahezu 100%. Wie alle Corticoide kann auch Fludrocortison die Plazentaschranke passieren.

Fludrocortison wird zu 42% an Plasmaproteine gebunden. Da für Glucocorticoide bekannt ist, dass sie in einer Menge von weniger als 1/100 der oral verabreichten Dosis in die Muttermilch übergehen, dürfte dies auch für Fludrocortison gelten.

In der Leber wird Fludrocortison zu 6 β -hydroxyfludrocortisol und 20 β -dihydrofludrocortisol verstoffwechselt. Die mittlere Serumeliminationshalbwertszeit der unveränderten Substanz beträgt beim erwachsenen Menschen nach intravenöser Gabe etwa 1 Stunde, die des Metabolitengemisches 4,8 Stunden. Diese Werte sind starken individuellen Schwankungen unterworfen. 80% der Substanz sind nach 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Im Urin konnten mehrere Metaboliten nachgewiesen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Bezüglich der akuten Toxizität ist Fludrocortison mit seiner vorwiegend mineralocorticoiden Wirkung mit den Glucocorticoiden vergleichbar. Die LD₅₀ für Fludrocortison beträgt nach einmaliger oraler Applikation innerhalb der ersten 7 Tage bei der Maus und bei der Ratte über 12 g/kg KG. Gleichfalls innerhalb der ersten 7 Tage beträgt die LD₅₀ für Fludrocortison bei der Maus nach einmaliger intraperitonealer Applikation mehr als 800 mg pro kg KG und bei der Ratte nach einmaliger subkutaner Applikation ebenfalls mehr als 800 mg/kg KG. Über einen Zeitraum von 28 Tagen beobachtet, verschieben sich diese Werte in niedrigere Bereiche, was u. a. als Folge schwerer Infektionskrankheiten zu deuten ist, verursacht durch die hormonbedingte Immunsuppression.

Chronische Toxizität

Zur chronischen Toxizität bei Mensch und Tier liegen keine Erkenntnisse vor. Vergiftungserscheinungen, bedingt durch Fludrocortison, sind nicht bekannt. Bei einer längerfristigen Therapie mit Tagesdosen über der empfohlenen Maximalmenge von 0,4 bis 0,5 mg Fludrocortison muss neben den unter Abschnitt 4.8. aufgeführten Nebenwirkungen auch mit dem Auftreten der bekannten glucocorticoidspezifischen Nebenwirkungen gerechnet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beim Menschen selbst bei einer sehr hoch dosierten Therapie mit Fludrocortison, im-

mer nur Bruchteile der in den oben aufgeführten toxikologischen Untersuchungen verabreichten Dosen zur Anwendung kommen.

Reproduktionstoxizität

Fludrocortison wirkt bei Kaninchen nach wiederholter, insgesamt 13maliger oraler Applikation der 50fachen und 100fachen therapeutischen menschlichen Tagesdosis schwach teratogen und fetolethal. Bei Ratten wirkt Fludrocortison nicht teratogen. Die bei Glucocorticoiden bekannte Induktion von Gaumenspalten bei Mäusen, Hamstern und Kaninchen ist nach den bisher vorliegenden Erkenntnissen an die glucocorticoiden Wirkkomponente gekoppelt. Weder bezüglich der Glucocorticoide noch bezüglich der Mineralocorticoide liegen beim Menschen aus bisher publizierten Fällen Hinweise auf ein erhöhtes Missbildungsrisiko vor. Die bisherige klinische Erfahrung mit Fludrocortison in der Schwangerschaft ergibt keinen Hinweis auf ein erhöhtes teratogenes Risiko.

Mutagenität

Über mutagene Effekte der Corticoide mit überwiegend mineralotroper Wirkung ist bis jetzt nicht berichtet worden. Wie bei den Glucocorticoiden sind aufgrund der bekannten Wirkungsmechanismen mutagene Effekte dieser Substanzgruppe unwahrscheinlich.

Kanzerogenität

Informationen über eine kanzerogene Wirkung von Fludrocortison liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose, Mannitol (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kunststoffröhrchen in einer Faltschachtel mit
50 Tabletten
100 Tabletten

Blisterpackung bestehend aus einer Aluminiumschicht und einer Aluminiumdeckfolie mit
50 Tabletten
100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Healthcare Germany GmbH
Waldstraße 3
64331 Weiterstadt

E-Mail: Medwiss.Service@merckgroup.com

Kostenfreie Servicenummer:
Tel.: 0800 42 88 373
Telefax: (06151) 6285-816

8. ZULASSUNGSNUMMER

6105265.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28. Oktober 2005

10. STAND DER INFORMATION

März 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt