

## Astonin-H-Tabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 0,1 mg Fludrocortison.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Tabletten.

Runde cremefarbene Tabletten mit Bruchrille und Prägung EM59.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison) in Kombination mit einem Glukokortikoid.

Adrenogenitales Syndrom mit Salzverlustsyndrom in Kombination mit einem Glukokortikoid.

Kurzzeitbehandlung der orthostatischen Hypotension bei primärer (z.B. bei Multi-System-Degeneration, M. Parkinson) oder sekundärer (z.B. bei diabetischer Neuropathie, Amyloidose, Alkoholabusus) autonomer Neuropathie.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### **Dosierung:**

Die Dosierung sollte individuell angepasst werden.

Beim Morbus Addison wird die Substitutionstherapie mit durchschnittlich 1 – 3 Tabletten pro Tag durchgeführt. Gleichzeitig erhält der Patient eine dem Tagesrhythmus angepasste Cortisol-Substitution.

Beim adrenogenitalen Syndrom werden täglich 15 – 30 mg Cortisol pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche kombiniert mit Astonin-H verabreicht. Während der ersten Lebenswochen und -monate liegt der Astonin-H Tagesbedarf bei 0,15 – 0,3 mg pro m<sup>2</sup> (= 1 1/2 – 3 Tabletten pro m<sup>2</sup>) Körperoberfläche, im zweiten Lebensjahr fällt er auf rund die Hälfte ab, im dritten Jahr beträgt er nur noch 1/4 – 1/3 der Anfangsdosierung.

Bei der orthostatischen Hypotension beginnt man die Behandlung Erwachsener im Allgemeinen mit täglich 0,1 bis 0,2 mg pro Tag und reduziert die Dosis nach Besserung der Beschwerden. Frauen, die hormonale Kontrazeptiva anwenden, und ältere Menschen sprechen häufig auf niedrigere Dosierungen ausreichend an. Die Wirkung setzt gewöhnlich nach 2 – 3 Tagen ein und überdauert die Beendigung der Therapie um mehrere Tage. Eine maximale Tagesdosis von 4 – 5 Tabletten (= 0,4 – 0,5 mg Fludrocortison) sollte nicht überschritten werden (siehe Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

##### **Dauer der Anwendung:**

Bei der Substitutionstherapie des Morbus Addison und dem Salzverlustsyndrom ist in der Regel eine Dauerbehandlung erforderlich.

Bei orthostatischer Hypotension bei primärer oder sekundärer autonomer Neuropathie sollte die Therapie in der Regel auf 2 Monate begrenzt werden, da für diese Indikation keine ausreichenden Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Langzeitanwendung vorliegen.

##### **Art der Anwendung:**

Astonin-H - Tabletten werden jeweils nach den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit unzerkaut geschluckt.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fludrocortison oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- alle Krankheiten mit Ödemneigung (Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Nephrose)
- alle Hypertonieformen
- fortgeschrittene Zerebralsklerose
- Volumenmangelschock, Hypotonie aufgrund organischer Herzerkrankungen und Hypokaliämie (siehe Abschnitte Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Nebenwirkungen)

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten:

- bei Psychosen
- in der Schwangerschaft und Stillperiode (siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit)

Astonin-H ist in diesen Fällen nur bei vitalen Indikationen anzuwenden.

Bei Patienten mit orthostatischer Hypotension bei autonomer Neuropathie sollte Astonin-H keinesfalls höher dosiert werden als 4 – 5 Tabletten pro Tag (= 0,4 – 0,5 mg Fludrocortison). Eine höhere Dosierung kann zwar die Kreislaufwirkung in einzelnen Fällen noch steigern, lässt aber auch die Glukokortikoidwirkung stärker hervortreten.

Bei einer länger dauernden Therapie mit Astonin-H empfehlen sich Kontrollen der Blutelektrolyte und des Blutdrucks. Da durch eine Astonin-H-Behandlung eine Hypokaliämie, z.B. bei langfristige Laxantiengebrauch, verstärkt werden kann, ist hierauf besonders zu achten. Gegebenenfalls ist eine diätetische (Bananen, Trockenfrüchte, Kartoffeln, Gemüse) oder medikamentöse Kaliumsubstitution angezeigt. Kochsalz soll bei der Zubereitung der Speisen in den üblichen Mengen angewandt werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Digitalisglykoside: Verstärkung der Glykosidwirkung durch Kaliummangel.

Saluretika, Laxantien: Zusätzliche Kaliumausscheidung.

Hormonale Antikontrazeptiva: Niedrigere Dosierung von Astonin-H oft ausreichend.

Glycyrrhizinsäurehaltige Ulkusmittel: Verstärkung der Mineralokortikoidwirkungen wie Natrium- und Wasserretention, Ödeme, Hypokaliämie und Hypertonie.

Prostaglandinhibitoren: Verstärkung der blutdrucksteigernden Wirkung möglich (u.U. therapeutisch erwünscht).

Medikamente, die CYP3A4 induzieren (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Barbiturate, Primidon): Gesteigerte Metabolisierung von Fludrocortison mit dadurch eventuell erhöhtem Bedarf.

Cumarin-Derivate: Die Wirkung von Antikoagulantien kann beeinflusst werden und ist daher engmaschig zu kontrollieren.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### ***Schwangerschaft***

Kortikosteroide sollen in der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation eingesetzt werden.

Während der Gravidität steigt das Progesteron kontinuierlich an. Progesteron hat antimineralokortikoide Eigenschaften. Deshalb muss die Dosis von graviden Frauen mit Morbus Addison und einem adrenogenitalen Syndrom unter enger Kontrolle von Blutdruck und Serumkalium kontinuierlich erhöht werden. Die Säuglinge dieser Mütter sollten genau auf Zeichen eines Hypoadrenalismus kontrolliert werden.

Aufgrund der Tendenz zu Ödemen, sollte Astonin H schwangeren Frauen mit konstitutioneller (essentieller) Hypotonie/orthostatischem Syndrom nur verschrieben werden, wenn es zwingende Gründe gibt. Bei diesen Patienten, vor allem in den ersten 3 Monaten einer Schwangerschaft, muss der Vorteil der Behandlung sorgfältig gegenüber dem Risiko abgewogen werden, bevor mit einer Behandlung begonnen wird.

##### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Fludrocortison in pharmakologisch wirksamen Mengen mit der Muttermilch auf den Säugling übergeht. Glukokortikoide gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über, dies dürfte auch für Fludrocortison gelten. Die Belastung des Säuglings wird dabei in der Regel weniger als 1/100 der systemisch bei der stillenden Mutter zur Verfügung stehenden Dosis betragen. Die Entscheidung, ob mit dem Stillen fortgesetzt oder abgebrochen werden soll, oder ob die Therapie mit Astonin H fortgesetzt oder abgebrochen werden soll, sollte abhängig von der Notwendigkeit der Therapie für die Frau bzw. der Vorteil des Stillens für das Kind gemacht werden.

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

Astonin-H hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:***

Von den bekannten Kortikosteroid-Nebenwirkungen treten - sofern die angegebene Tagesdosis nicht überschritten wird - nur die den Mineralokortikoiden zugeschriebenen Effekte auf: Natrium- und Wasserretention, leichte passagere Gewichtszunahme, leichte Ödeme, die sich aber in den meisten Fällen bei Fortführung der Therapie mit verminderter Dosis zurückbilden.

Eine Hypokaliämie (z.B. bei langfristige Laxantienabusus) kann verstärkt werden.

##### ***Gefäßerkrankungen:***

Hypertonie

##### ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:***

Kopfschmerzen

Treten schwerere Ödeme oder stärkere Gewichtszunahmen auf, gegebenenfalls verbunden mit Hypertonie oder Kopfschmerzen, ist Astonin-H abzusetzen.

Nebenwirkungen, wie sie bei der Glukokortikoidtherapie auftreten können, wurden nicht beobachtet und sind bei einer Dosierung von 1 – 4 Tabletten Astonin-H/Tag auch nicht zu erwarten, da die Glukokortikoidwirkung in diesem Dosisbereich einem Prednisolon-Äquivalent von 0,2 – 0,8 mg entspricht.

##### ***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:  
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
AT-1200 Wien  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **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 Glukokortikoidwirkungen auftreten.

Ein Antidot für Fludrocortison ist nicht bekannt.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mineralokortikoide, ATC-Code: H02AA02

Astonin-H enthält das synthetische Mineralokortikoid Fludrocortison mit einer im Vergleich zum körpereigenen Hormon Cortisol etwa 125mal stärkeren mineralokortikoiden Wirkung und einer etwa 8fach stärkeren glukokortikoiden Wirkung.

In einem Dosierungsbereich von 0,1 – 0,4 mg Fludrocortison pro Tag tritt fast ausschließlich die mineralotrope Wirkung in Erscheinung; die glukokortikoide Wirkung kann vernachlässigt werden.

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

Fludrocortison vermehrt über die renale Natriumretention das Blutvolumen und führt zu einer Steigerung der Gefäßreagibilität auf pressorische Substanzen.

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach oraler Applikation wird Fludrocortison sehr rasch und fast vollständig resorbiert. Das Konzentrationsmaximum wird nach durchschnittlich 1,7 Stunden erreicht.

Wie alle Kortikoide kann auch Fludrocortison die Plazentaschranke passieren (siehe Abschnitt Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

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. Die biologische Halbwertszeit beträgt 18 – 36 Stunden.

80% der Substanz sind nach 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Im Urin konnten mehrere Metaboliten nachgewiesen werden.

#### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bezüglich der akuten Toxizität ist Fludrocortison mit seiner vorwiegend mineralokortikoiden Wirkung mit den Glukokortikoiden vergleichbar. Zur chronischen Toxizität bei Mensch und Tier liegen keine Erkenntnisse vor.

Tierexperimentelle Studien mit Fludrocortison in Dosierungen, die mehrfach über der therapeutischen menschlichen Tagesdosis lagen, haben teratogene und fetoletale Wirkungen gezeigt. Weder bezüglich der Glukokortikoide noch bezüglich der Mineralokortikoide 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.

Über mutagene Effekte der Kortikoide mit überwiegend mineralotroper Wirkung ist bis jetzt nicht berichtet worden. Aufgrund der bekannten Wirkungsmechanismen sind mutagene Effekte dieser Substanzgruppe unwahrscheinlich.

Informationen über eine kanzerogene Wirkung von Fludrocortison liegen nicht vor.

### **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

#### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hypromellose, Mannitol (E 421), Hochdisperses Siliciumdioxid, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat.

#### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

#### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißes Polypropylenröhrchen mit Polyethylenverschluss.

100 Tabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

Merck Gesellschaft mbH

Zimbagasse 5

1147 Wien.

**8. Zulassungsnummer**

15.789

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

17. November 1975 / 16. März 2012.

**10. Stand der Information**

Juni 2014.

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.