

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 500 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
(S.A.B. = Sine Alcohol Benzylicus)
Solu-Cortef 100 mg Poeder voor oplossing voor injectie
Solu-Cortef 500 mg Poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof van Solu-Cortef is hydrocortison.
Zij is aanwezig in de vorm van hydrocortisonnatriumsuccinaat (133,67 mg, 334,18 mg of 668,35 mg), wat overeenkomt met respectievelijk 100 mg, 250 mg of 500 mg hydrocortison.

Hulpstof met bekend effect:

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevat 25,3 mg natrium per Act-O-Vial.
Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 500 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevat 50,8 mg natrium per Act-O-Vial.
Solu-Cortef 500 mg Poeder voor oplossing voor injectie bevat 50,8 mg natrium per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.
Poeder voor oplossing voor injectie.

Solu-Cortef bevat gelyofiliseerd hydrocortisonnatriumsuccinaat voor intraveneuze en intramusculaire toediening. Deze sterk geconcentreerde waterige oplossing verzekert snel hoge bloedspiegels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Glucocorticoïden dienen als een zuiver symptomatische behandeling beschouwd te worden tenzij bij bepaalde endocriene stoornissen waar zij als substitutiebehandeling worden toegepast.

ENDOCRINE STOORNISSEN

- Primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie
- Acute bijnierschorsinsufficiëntie

(Voor deze indicaties zijn hydrocortison of cortison de eerstekeuze preparaten; waar dit nodig is kunnen synthetische analogen met mineralocorticoïden worden gecombineerd; bij kinderen is aanvulling met mineralocorticoïden bijzonder belangrijk).

- Vóór heelkundige ingrepen en in geval van ernstige ziekte of ernstig trauma bij patiënten met bekende bijnierschorsinsufficiëntie of bij twijfelachtige bijnierschorsreserve.
- Shock die niet reageert op conventionele therapie in geval van feitelijke of vermoede bijnierschorsinsufficiëntie.
- Congenitale bijnierhyperplasie
- Niet-purulente thyreoïditis
- Hypercalciëmie bij kanker

NIET-ENDOCRINE STOORNISSEN

1. Allergische aandoeningen

Onderdrukking van ernstige of invaliderende allergische toestanden die niet reageren op adequate conventionele therapieën bij:

- Serumziekte
- Asthma bronchiale
- Medicamenteuze allergie
- Contactdermatitis
- Atopische dermatitis
- Urticaria na transfusie
- Quincke-oedeem (adrenaline is het eerstekeuze preparaat)

2. Respiratoire aandoeningen

- Symptomatische pulmonaire sarcoïdose
- Syndroom van Loeffler, dat niet op de klassieke behandeling reageert
- Berylliose
- Fulminerende of uitgezaaide longtuberculose bij gelijktijdige toediening van adequate antituberculostatica
- Aspiratiepneumonie

3. Hematologische stoornissen

- Idiopathische purpura trombocytopenica bij volwassenen (uitsluitend intraveneuze toediening; de intramusculaire toediening is niet aangewezen)
- Secundaire trombocytopenie bij volwassenen
- Verworven (auto-immune) hemolytische anemie
- Erytoblastopenie (aplastische anemie)
- Congenitale hypoplastische anemie

4. Neoplastische aandoeningen

Voor de palliatieve behandeling van:

- Leukemieën en lymfomen bij volwassenen
- Acute leukemie bij kinderen

5. Medische spoedgevallen

Solu-Cortef is nuttig bij de behandeling van:

- Niet op de standaardtherapie reagerende shock
- Acute allergische aandoeningen (status asthmaticus, anafylactische reacties, insectenbeten, enz.)

Alhoewel er geen adequaat gecontroleerde (dubbelblinde placebogecontroleerde) klinische studies verricht werden, tonen de resultaten van experimenteel dieronderzoek aan dat corticoïden nuttig kunnen zijn bij shocktoestanden, waar de gebruikelijke therapie (bijv. vochtsubstitutie) niet doeltreffend was. Zie ook rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik".

6. Andere aandoeningen

- Meningitis tuberculosa met dreigend of reeds ingesteld subarachnoïdaal blok in combinatie met adequate tuberculostatica
- Trichinose met neurologische of myocardiale betrokkenheid

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij de initiële behandeling van spoedgevallen is de intraveneuze injectie de meest verkozen methode. Na deze initiële periode moet de toediening van een langerwerkend inspuitbaar of oraal preparaat overwogen worden.

De duur van de intraveneuze toediening hangt af van de dosis; ze kan variëren van 30 seconden (bijv. 100 mg) tot 10 minuten (bijv. 500 mg of meer).

De doseringsvereisten zijn variabel en moeten individueel worden bepaald op basis van de ziekte die wordt behandeld, de ernst ervan en de respons van de patiënt gedurende de gehele behandelingsduur. In elk individueel geval moet doorlopend een risico/baten-beslissing worden genomen.

De laagst mogelijke dosis corticosteroiden moet worden gebruikt om de aandoening die wordt behandeld gedurende de minimale periode onder controle te houden. De juiste onderhoudsdosering dient te worden bepaald door de aanvangsdosis van het geneesmiddel in kleine hoeveelheden en met geschikte tijdsintervallen te verlagen totdat de laagste dosering, die een adequate klinische respons zal behouden, is bereikt.

Over het algemeen mag een therapie met hoge dosissen corticosteroiden alleen voortgezet worden totdat de toestand van de patiënt gestabiliseerd is (meestal niet langer dan 48 tot 72 uur).

Indien een behandeling met hoge dosissen hydrocortison langer dan 48 tot 72 uur moet worden voortgezet, kan hypernatriëmie optreden. In dit geval kan het wenselijk zijn Solu-Cortef te vervangen door een corticoïdpreparaat zoals methylprednisolonnatriumsuccinaat, dat weinig of geen natriumretentie veroorzaakt.

Indien het geneesmiddel na langdurige therapie moet worden stopgezet, moet het geleidelijk worden afgebouwd in plaats van abrupt (zie rubriek 4.4).

De initiële dosis van Solu-Cortef is 100 mg tot 500 mg of meer naar gelang van de ernst van de toestand. Deze dosis mag om de 2, 4 of 6 uur worden herhaald indien de klinische toestand van de patiënt het vereist.

Bij patiënten met een leverziekte kan het effect groter zijn (zie rubriek 4.4) en kan een verlaging van de dosis worden overwogen.

De behandeling met corticosteroiden is een adjuvans; zij vervangt de klassieke behandeling niet.

Pediatrische patiënten

De dosering van Solu-Cortef in pediatrie wordt eerder bepaald door de ernst van de aandoening en de respons van de patiënt dan wel door de leeftijd of het lichaamsgewicht. Ze mag voor deze patiënten verlaagd worden maar mag nooit minder dan 25 mg per dag bedragen.

Wijze van toediening

Solu-Cortef kan worden toegediend als een intramusculaire of intraveneuze injectie, of als een intraveneuze infusie.

4.3 Contra-indicaties

Hydrocortisonnatriumsuccinaat is gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij patiënten met systemische schimmelinfecties;
- in het geval van intrathecale toediening, behalve als onderdeel van bepaalde chemotherapeutische schema's (verdunningsmiddelen die benzylalcohol bevatten mogen niet worden gebruikt);
- in het geval van epidurale toediening.

Toediening van vaccins op basis van levende of levend verzwakte virussen is gecontra-indiceerd bij patiënten die immunosuppressieve dosissen van corticosteroiden ontvangen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere risicogroepen:

Patiënten die tot de volgende risicogroepen behoren dienen onder streng medisch toezicht en gedurende een zo kort mogelijke periode behandeld te worden:

- Kinderen en adolescenten: bij kinderen die gedurende lange tijd worden behandeld met glucocorticosteroiden toegediend in gespreide dagdosissen, kan groeiremming optreden. Alleen bij zeer ernstige indicaties is een dergelijk schema gewettigd. Groei en ontwikkeling van zuigelingen en kinderen onder langdurige corticotherapie dienen van nabij te worden gevolgd.

- Diabetici: tekens van latente diabetes mellitus of verhoogde behoefte aan insuline of orale hypoglycemische geneesmiddelen.
- Hypertensiepatiënten: verergering van arteriële hypertensie.
- Patiënten met osteoporose.
- Patiënten met actief of latent ulcus pepticum, diverticulitis, recente darmanastomosen, aspecifieke colitis ulcerosa wanneer er kans is op perforatie en absces of andere pyogene infecties.
- Patiënten met aanleg voor trombo-embolie. Trombose, waaronder veneuze trombo-embolie, is gemeld bij corticosteroiden. Hierdoor dienen corticosteroiden voorzichtig te worden gebruikt door patiënten met of met aanleg voor trombo-embolische aandoeningen.
- Patiënten met myasthenia gravis.
- Patiënten met nierinsufficiëntie.
- Patiënten met psychiatrische antecedenten: bestaande emotionele instabiliteit en psychotische neigingen kunnen door corticosteroiden verergeren. Bij gebruik van corticosteroiden kunnen psychische stoornissen optreden gaande van euforie, slapeloosheid, humeurigheid, persoonlijkheidsveranderingen en ernstige depressie tot duidelijk psychotische verschijnselen.
- Patiënten met bepaalde infectieuze toestanden zoals tuberculose: in geval van actieve tuberculose mag Solu-Cortef enkel worden toegepast bij fulminerende of gedissemineerde tuberculose, waar gelijktijdig een adequate antituberculeuze chemotherapie is ingesteld. Patiënten met latente tuberculose of tuberculineactiviteit dienen tijdens een corticotherapie van nabij te worden gevolgd om mogelijke reactivatie van de ziekte op te sporen. Tijdens langdurige corticotherapie dienen deze patiënten een chemoprophylactische behandeling te ontvangen.
- Patiënten met bepaalde virale aandoeningen zoals herpes en zona met oculaire verschijnselen: in verband met het risico van corneaperforatie, dienen glucocorticoiden in geval van herpes simplex ocularis voorzichtig te worden aangewend.

Effecten van immunosuppressiva/verhoogde gevoeligheid voor infecties

Glucocorticoiden kunnen de gevoeligheid voor infecties verhogen, kunnen bepaalde infectietekens maskeren, bestaande infecties verergeren, het risico op reactivatie of verergering van latente infecties vergroten en tijdens hun toepassing kunnen nieuwe infecties ontstaan. Onder invloed van glucocorticoiden kan de weerstand verminderen en kan lokalisatie van de infectie moeilijk blijken. Systemische infecties met een ziekteverwekker zoals bacteriën, virussen, schimmels, protozoa of wormen, kunnen geassocieerd worden met het gebruik van corticosteroiden en dit alleen of in combinatie met andere immunosuppressiva die een effect hebben op de cellulaire immuniteit, de humorale immuniteit of de neutrofiële werking. Deze infecties kunnen matig, ernstig en in sommige gevallen zelfs fataal zijn. Naarmate de corticoïddosis verhoogt, doen er zich meer infecties voor.

Controleer op de ontwikkeling van infectie en overweeg indien nodig om de behandeling met corticosteroiden te staken of de dosering te verlagen.

Personen die geneesmiddelen krijgen die het immuunsysteem onderdrukken, zijn gevoeliger voor infecties dan gezonde personen. Bij kinderen of volwassenen die niet zijn geïmmuniseerd en met corticosteroiden worden behandeld, kunnen bijvoorbeeld waterpokken en mazelen een ernstiger verloop hebben, en zelfs een dodelijke afloop.

Toediening van vaccins op basis van levende of levend verzwakte virussen is gecontra-indiceerd bij patiënten die immunosuppressieve dosissen van corticosteroiden ontvangen. Dode of geïnactiveerde en biogenetisch bekomen vaccins mogen wel aan deze patiënten worden toegediend. De therapeutische reactie op deze vaccins kan echter verminderen of ze kunnen zelfs ondoeltreffend zijn. Bij patiënten die niet-immunosuppressieve dosissen van corticosteroiden ontvangen mogen de nodige immunisatieprocedures ondernomen worden.

Gevallen van Kaposi's sarcoom zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met corticosteroiden. Stopzetting van de behandeling met corticosteroiden kan tot klinische remissie leiden.

De rol van corticosteroiden bij septische shock is omstreden, voorlopige studies melden zowel gunstige als schadelijke effecten. Onlangs is erop gewezen dat een aanvullende behandeling met corticosteroiden gunstig zou zijn bij patiënten met een vastgestelde septische shock en bij nierinsufficiëntie. Routinematig gebruik ervan wordt bij de behandeling van een septische shock echter niet aanbevolen. Een systematische evaluatie van kortdurende toediening van corticosteroiden in hoge dosissen heeft het gebruik ervan niet onderbouwd. Meta-analyses en een onderzoek wijzen er echter op dat een lange behandelduur (5-11 dagen) met corticosteroiden in lage dosissen de mortaliteit kan verlagen, in het bijzonder bij patiënten met een septische shock afhankelijk van vasopressoren.

Effecten op het immuunsysteem

Er kunnen allergische reacties optreden.

Vermits zeldzame gevallen van huidreacties en anafylactische/anafylactoïde reacties (bijv. bronchospasmen) zijn opgetreden bij patiënten die behandeld werden met parenterale corticoïden, dienen de nodige voorzorgsmaatregelen genomen te worden bij de toediening van dit product, vooral wanneer de patiënt reeds vroeger allergieverschijnselen te wijten aan dit type van geneesmiddel vertoonde.

Endocriene effecten

Bij patiënten die tijdens een corticotherapie aan ongewone stress worden blootgesteld, dient vóór, tijdens en na deze stresstoestand een verhoogde dosering van snelwerkende corticosteroiden te worden voorgeschreven.

Farmacologische dosissen corticosteroiden die gedurende langere perioden worden toegediend, kunnen leiden tot onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as) (secundaire bijnierinsufficiëntie). De mate en de duur van de veroorzaakte bijnierinsufficiëntie verschilt van patiënt tot patiënt en is afhankelijk van de dosis, de frequentie en het moment van de toediening en de duur van de behandeling met glucocorticoiden.

Bovendien kan acute bijnierinsufficiëntie met fatale afloop optreden indien de behandeling met glucocorticoiden abrupt wordt stopgezet.

Patiënten met aanzienlijke stress na een corticotherapie, dienen van dichtbij gevolgd te worden om symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie te detecteren.

Door geneesmiddelen veroorzaakte secundaire bijnierschorsinsufficiëntie kan worden geminimaliseerd door de dosering geleidelijk te verminderen. Deze relatieve insufficiëntie kan na staking van de therapie nog maandenlang aanhouden; mocht er zich tijdens die periode een stresstoestand voordoen, dient de hormoontherapie opnieuw te worden ingesteld. Aangezien de mineralocorticoïde secretie verstoord kan zijn, dienen/dient een mineralocorticosteroïd en/of zout gelijktijdig te worden toegediend.

Een steroïdenontwenningssyndroom, dat naar alle waarschijnlijkheid geen verband houdt met bijnierschorsinsufficiëntie, kan ook optreden na abrupte stopzetting van de behandeling met glucocorticoiden. Het syndroom omvat symptomen zoals: anorexie, misselijkheid, braken, lethargie,

hoofdpijn, koorts, gewrichtspijn, desquamatie, myalgie, gewichtsverlies en/of hypotensie. Deze effecten houden waarschijnlijk meer verband met de plotselinge verandering in de concentratie glucocorticoïden dan met de lage concentratie corticosteroiden.

Glucocorticoïden kunnen het Cushing-syndroom veroorzaken of verergeren; het gebruik ervan dient bij patiënten met de ziekte van Cushing vermeden te worden.

Het effect van glucocorticoïden is groter bij patiënten met hypothyreoïdie en bij cirrotische patiënten. Bij patiënten met hyper- of hypothyreoïdie dienen tijdens de corticotherapie de parameters van schildklierhormoonsubstitutie te worden gecontroleerd.

Thyreotoxische periodieke paralyse (TPP) kan optreden bij patiënten met hyperthyreoïdie en met door hydrocortison geïnduceerde hypokaliëmie. TPP moet worden vermoed bij patiënten die worden behandeld met hydrocortison en die tekenen of symptomen van spierzwakte vertonen, vooral bij patiënten met hyperthyreoïdie.

Als TPP wordt vermoed, moet het kaliumgehalte in het bloed onmiddellijk worden gecontroleerd en adequaat worden behandeld om ervoor te zorgen dat het kaliumgehalte in het bloed weer normaal wordt.

Stofwisseling en voeding

Corticosteroiden, met name hydrocortison, kunnen de bloedsuikerspiegel verhogen, bestaande diabetes verergeren en patiënten met langdurige corticotherapie vatbaar maken voor diabetes mellitus.

Psychiatrische effecten

Bij het gebruik van systemische steroïden kunnen zich mogelijk ernstige psychiatrische bijwerkingen voordoen. De symptomen treden gewoonlijk op in het verloop van enkele dagen of weken na aanvang van de behandeling. De meeste bijwerkingen verdwijnen na een verlaging van de dosering of na stopzetting van de corticosteroiden, maar een specifieke behandeling kan nodig zijn. Bij stopzetting van het gebruik van corticosteroiden zijn psychologische effecten gemeld; de frequentie ervan is niet bepaald. Patiënten/verzorgers moeten worden aangemoedigd om medisch advies te vragen indien er bij de patiënt psychologische symptomen ontstaan, vooral indien een depressieve stemming of zelfmoordgedachten worden vermoed. Patiënten/verzorgers dienen te worden gewaarschuwd in verband met mogelijke psychiatrische stoornissen die kunnen optreden tijdens of onmiddellijk na een verlaging van de dosis/stopzetting van de behandeling met systemische steroïden.

Effecten op het zenuwstelsel

Corticosteroiden dienen voorzichtig te worden aangewend bij patiënten met convulsieve aandoeningen.

Corticosteroiden dienen voorzichtig te worden aangewend bij patiënten met myasthenia gravis (zie ook de alinea over myopathie in de rubriek 'Effecten op het skeletspierstelsel').

Bij intrathecale/epidurale toediening zijn ernstige medische voorvallen gemeld.

Er zijn gevallen van epidurale lipomatose gemeld bij patiënten onder behandeling met corticosteroiden, over het algemeen tijdens langdurig gebruik van hoge dosissen.

Effecten op de ogen

Langdurig gebruik van corticosteroiden kan leiden tot cataracta posterior subcapsularis en nucleair cataract (met name bij kinderen), exoftalmie of een toename van de intraoculaire druk, hetgeen het ontstaan van glaucoom met mogelijke schade aan de oogzenuwen kan veroorzaken. Het ontstaan van secundaire schimmel- of virusinfecties in het oog kan ook toenemen bij patiënten die met glucocorticoïden worden behandeld.

Corticotherapie is in verband gebracht met centrale sereuze chorioretinopathie, waarbij loslating van de retina kan optreden.

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Effecten op het hart

Bij gebruik van hoge dosissen en gedurende lange perioden kunnen bijwerkingen van het cardiovasculaire stelsel als gevolg van glucocorticoïden, zoals dyslipidemie en hypertensie, behandelde patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren blootstellen aan extra cardiovasculaire effecten. Dientengevolge dienen corticosteroiden bij deze patiënten zorgvuldig te worden gebruikt, en moet er indien van toepassing bijzondere aandacht worden besteed aan een wijziging van het risico en extra hartbewaking. Een behandeling met lage dosissen kan de incidentie van complicaties tijdens corticotherapie verminderen. In het geval van congestief hartfalen dienen systemische corticosteroiden voorzichtig te worden aangewend, en uitsluitend wanneer het absoluut noodzakelijk is.

Effecten op de bloedvaten

Steroïden dienen voorzichtig te worden aangewend bij patiënten met hypertensie.

Effecten op het maag-darmstelsel

Het gebruik van corticosteroiden in hoge dosissen kan acute pancreatitis veroorzaken.

Er is geen algemene overeenstemming gevonden met betrekking tot de rol van corticosteroiden bij het ontstaan van maagulcera tijdens de behandeling. Toch kan de behandeling met glucocorticoïden symptomen van een maagulcus maskeren, zodat een perforatie of bloeding kan ontstaan zonder aanzienlijke pijn. Een behandeling met corticosteroiden kan peritonitis of andere tekenen of symptomen van maag-darmproblemen zoals perforatie, obstructie of pancreatitis maskeren. In combinatie met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) is het risico op het ontstaan van maag-darmulcera verhoogd.

Effecten op de lever en de gal

Lever- en galstoornissen zijn gemeld en kunnen na stopzetting van de behandeling reversibel zijn. Dientengevolge is een gepaste opvolging van essentieel belang.

Hydrocortison kan een groter effect hebben bij patiënten met een leverziekte, omdat het metabolisme en de uitscheiding van hydrocortison bij deze patiënten aanzienlijk zijn verminderd.

Effecten op het skeletspierstelsel

Tijdens de toediening van hoge dosissen corticosteroiden werden gevallen van acute myopathie beschreven. Deze gevallen deden zich meestal voor bij patiënten met stoornissen van de neuromusculaire overdracht (bijv. myasthenia gravis) of bij patiënten die gelijktijdig een behandeling kregen met anticholinergica, zoals neuromusculair-remmende geneesmiddelen (bijv. pancuronium).

Deze acute myopathie is algemeen; zij kan de oog- en ademhalingspijnen aantasten en leiden tot quadriparese. Er kan zich zelfs een toename van het creatinekinase voordoen. Het kan weken tot jaren duren alvorens een klinische verbetering of herstel na stopzetting van de corticotherapie optreedt.

Langdurig gebruik van glucocorticoiden in hoge dosissen gaat over het algemeen gepaard met osteoporose. Corticosteroiden dienen voorzichtig te worden aangewend bij patiënten met osteoporose.

Injectie in de deltaspijnen moet vermeden worden wegens het hoge risico op subcutane atrofie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Corticosteroiden dienen voorzichtig te worden aangewend bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Onderzoeken

Hydrocortison kan aanleiding geven tot een stijging van de bloeddruk, water- en zoutretentie en een verhoogde kaliumuitscheiding. Een natriumvrij dieet en kaliumtoevoeging kunnen noodzakelijk zijn. Alle corticosteroiden verhogen de calciumuitscheiding.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Systemische corticosteroiden zijn niet geïndiceerd voor en mogen daarom niet worden gebruikt ter behandeling van traumatische hersenletsels. Een multicentrische studie toonde een verhoogde mortaliteit aan na 2 weken en na 6 maanden na verwonding bij patiënten behandeld met methylprednisolonnatriumsuccinaat in vergelijking met placebo. Een oorzakelijk verband met behandeling met methylprednisolonnatriumsuccinaat werd niet vastgesteld.

Overige

Aangezien de complicaties van glucocorticoidbehandeling afhankelijk zijn van de dosis en de behandelingsduur, dienen de dosering, de duur en de frequentie van de toediening (dagelijkse of intermitterende toediening) aan de hand van de risico's en de verwachte heilzame effecten voor ieder geval afzonderlijk te worden bepaald.

De laagst mogelijke dosis corticosteroiden moet worden gebruikt om de aandoening gedurende de behandeling onder controle te houden, en wanneer een verlaging van de dosis wordt overwogen, moet dat geleidelijk gebeuren.

De duur van de behandeling dient over het algemeen zo kort mogelijk gehouden te worden. Bij chronische behandelingen is medisch toezicht aangewezen (zie rubriek 4.2). Het afbouwen van een chronische behandeling dient eveneens onder medisch toezicht te gebeuren (progressieve afbouw, evaluatie van de bijnierschorsfunctie). De belangrijkste symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie zijn asthenie, orthostatische hypotensie en depressie.

Aspirine en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen dienen voorzichtig te worden aangewend wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met corticosteroiden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia en hydrocortison kan het risico op bloedingen verhogen. Er zijn ook meldingen van verminderde effecten van orale anticoagulantia. Bij patiënten die behandeld worden met vitamine K-antagonisten wordt frequentere controle van de protrombinetijd (INR) aanbevolen, vooral tijdens de start van de behandeling of bij dosisaanpassingen van hydrocortison (zie rubriek 4.5).

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

Een feochromocytomocrisis, die fataal kan zijn, werd gemeld na toediening van systemische corticosteroiden. Corticosteroiden mogen uitsluitend worden toegediend aan patiënten met een vermoeden van feochromocytoom of bij wie effectief feochromocytoom is vastgesteld nadat de verhouding tussen voordelen en risico's op passende wijze is beoordeeld.

In postmarketingervaring is tumorlyssyndroom (TLS) gemeld bij patiënten met maligniteiten, waaronder hematologische maligniteiten en solide tumoren, na het gebruik van systemische corticosteroiden alleen of in combinatie met andere chemotherapeutica. Patiënten met een hoog risico op TLS, zoals patiënten met tumoren met een hoge proliferatiesnelheid, een hoge tumorlast en een hoge gevoeligheid voor cytotoxische middelen, dienen nauwlettend te worden gecontroleerd en er dienen passende voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

De mogelijke effecten van corticosteroiden omvatten onderdrukking van de bijnieractiviteit, vermindering van de botmineraaldensiteit, cataract en glaucoom.

Er moet rekening gehouden worden met de corticotherapie bij de interpretatie van een hele reeks biologische testen en parameters (met name huidtesten en de dosering van schildklierhormonen). Er kan sprake zijn van onderdrukking van reacties op huidtests.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen die gedurende lange tijd worden behandeld met glucocorticosteroiden toegediend in gespreide dagdosissen, kan groeiremming optreden. Alleen bij zeer ernstige indicaties is een dergelijk schema gewettigd. Groei en ontwikkeling van zuigelingen en kinderen onder langdurige corticotherapie dienen van nabij te worden gevolgd.

Zuigelingen en kinderen onder corticotherapie hebben een verhoogd risico op verhoging van de intracraniale druk.

Bij kinderen kunnen hoge dosissen corticosteroiden pancreatitis veroorzaken.

Hypertrofische cardiomyopathie is gemeld na toediening van hydrocortison aan te vroeg geboren baby's. Om die reden dienen een passende diagnostische beoordeling en bewaking van de hartfunctie en -structuur te worden uitgevoerd.

Informatie over hulpstoffen

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per Act-O-Vial, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Solu-Cortef 100 mg Poeder voor oplossing voor injectie bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevat 25,3 mg natrium per Act-O-Vial, overeenkomend met 1,27% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 500 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie bevat 50,8 mg natrium per Act-O-Vial, overeenkomend met 2,54% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Solu-Cortef 500 mg Poeder voor oplossing voor injectie bevat 50,8 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,54% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hydrocortison wordt gemetaboliseerd door 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase type 2 (11 β -HSD2) en het enzym 3A4 van cytochroom P450 (CYP). Het enzym CYP3A4 katalyseert de 6 β -hydroxylering van steroïden, fase I-reactie die essentieel is voor de biotransformatie van zowel endogene als synthetische corticosteroiden. Talrijke andere moleculen zijn ook substraten van CYP3A4; sommige ervan werken op het metabolisme van glucocorticoiden in door inductie (positieve regulering) of door remming van het enzym CYP3A4.

CYP3A4-REMMERS – kunnen de klaring door de lever verlagen en de plasmaconcentraties van hydrocortison verhogen. In aanwezigheid van een CYP3A4-remmer (bijv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine en pompelmoessap), dient de dosis hydrocortison te worden verlaagd om toxiciteit door steroïden te vermijden.

CYP3A4-INDUCTOREN – kunnen de klaring door de lever verhogen en de plasmaconcentraties van hydrocortison verlagen. In aanwezigheid van een CYP3A4-inductor (bijv. rifampine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne), dient de dosis hydrocortison te worden verhoogd om het verwachte effect te bereiken.

CYP3A4-SUBSTRATEN – in aanwezigheid van een ander CYP3A4-substraat kan de klaring door de lever worden gewijzigd; de dosering moet daarom worden aangepast. Mogelijk treden bijwerkingen van elk afzonderlijk geneesmiddel bij gelijktijdige toediening eerder op.

NIET DOOR CYP3A4 GEMEDIEERDE EFFECTEN – andere effecten en interacties die worden waargenomen gedurende de behandeling met hydrocortison worden beschreven in tabel 1 hieronder.

In tabel 1 worden de vaakst voorkomende en/of klinisch belangrijkste interacties tussen geneesmiddelen of bijwerkingen als gevolg van het gebruik van hydrocortison vermeld en omschreven.

Geneesmiddelklasse of -type - GENEESMIDDEL of STOF	Interactie/bijwerking
Antibacterieel - ISONIAZIDE	CYP3A4-REMMER
Antibiotica/antituberculose - RIFAMPINE	CYP3A4-INDUCTOR
Orale anticoagulantia (Vitamine K-antagonisten en niet-vitamine K-antagonisten)	Het effect van gelijktijdig gebruik van corticosteroiden met orale anticoagulantia kan variëren. Volgens bepaalde rapporten kan het effect van deze anticoagulantia die gelijktijdig worden toegediend met corticosteroiden worden versterkt of afgezwakt. Als gevolg daarvan dienen de stollingswaarden regelmatig te worden gecontroleerd om het gewenste antistollingseffect te behouden.
Anticonvulsiva - CARBAMAZEPINE	CYP3A4-INDUCTOR (en -SUBSTRAAT)
Anticonvulsiva - FENOBARBITAL - FENYTOÏNE	CYP3A4-INDUCTOREN
Anticholinergica - NEUROMUSCULAIRE BLOKKERS	Corticosteroiden kunnen het effect van anticholinergica wijzigen. 1) Gevallen van acute myopathie zijn gemeld tijdens gelijktijdig gebruik van hoge dosissen corticosteroiden en anticholinergica, zoals neuromusculaire remmers (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik', 'Effecten op het skeletspierstelsel' voor meer informatie. 2) Antagonisme van de neuromusculair-blokkerende effecten van pancuronium en vecuronium is gerapporteerd bij patiënten die corticosteroiden innamen. Naar verwachting treedt een dergelijke interactie op bij gebruik van alle neuromusculaire blokkers die door middel van competitief antagonisme werken.
Anticholinesterasen	Steroïden kunnen in het geval van myasthenia gravis de effecten van anticholinesterasen verminderen.
Antidiabetica	Aangezien corticosteroiden de bloedsuikerspiegel kunnen verhogen, kan het nodig zijn de dosering van antidiabetica aan te passen.
Anti-emetica - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4-REMMERS (en -SUBSTRATEN)

Antifungaal - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	CYP3A4-REMMERS (en -SUBSTRATEN)
Antiviraal - HIV-PROTEASE-REMMERS	CYP3A4-REMMERS (en -SUBSTRATEN) 1) Proteaseremmers, zoals indinavir en ritonavir, kunnen leiden tot een verhoging van de plasmaconcentraties van corticosteroiden. 2) Corticosteroiden kunnen het metabolisme van hiv-proteaseremmers induceren en als gevolg daarvan de plasmaconcentratie van de laatstgenoemde verlagen.
Aromataseremmers - AMINOGLUTETHIMIDE	Onderdrukking van de bijnieren geïnduceerd door aminoglutethimide kan hormonale veranderingen veroorzaakt door een langdurige corticotherapie verergeren.
Calciumkanaalblokker - DILTIAZEM	CYP3A4-REMMER (en -SUBSTRAAT)
Digitalisglycosiden - DIGOXINE	Gelijktijdig gebruik van corticosteroiden met digitalisglycosiden kan de kans op het optreden van aritmie of digitalistoxiciteit bij hypokaliëmie vergroten. Bij alle patiënten die deze combinatie van geneesmiddelen krijgen, dienen de serumconcentraties van elektrolyten, met name de kaliumconcentraties, nauwlettend te worden gecontroleerd.
Oestrogenen (waaronder orale anticonceptiva die oestrogenen bevatten)	CYP3A4-REMMER (en -SUBSTRAAT) Oestrogenen kunnen de effecten van hydrocortison versterken door de concentratie van transcortine te verhogen en hierdoor de hoeveelheid hydrocortison, die beschikbaar is om te worden gemetaboliseerd, te verlagen. Aanpassing van de dosering van hydrocortison kan nodig zijn indien oestrogenen worden toegevoegd aan of weggelaten uit een stabiel doseringsregime.
- POMPELMOESSAP	CYP3A4-REMMER
Immunosuppressivum - CICLOSPORINE	CYP3A4-REMMER (en -SUBSTRAAT) Gelijktijdig gebruik van ciclosporine en een corticosteroid kan de activiteit van de twee middelen versterken. Er zijn gevallen van stuipen gemeld na gelijktijdige toediening hiervan.
Immunosuppressivum - CYCLOFOSFAMIDE - TACROLIMUS	CYP3A4-SUBSTRATEN
Macrolide antibiotica - CLARITROMYCINE - ERYTROMYCINE	CYP3A4-REMMERS (en -SUBSTRATEN)
Macrolide antibioticum - TROLEANDOMYCINE	CYP3A4-REMMER
NSAID's - ASPIRINE (acetylsalicylzuur) in een hoge dosis	1) Bij gelijktijdige toediening van corticosteroiden en NSAID's kunnen vaker gastro-intestinale bloedingen en ulcera ontstaan. 2) Corticosteroiden kunnen de klaring van hoog gedoseerde aspirine verhogen, wat kan leiden tot een verlaging van de serumconcentraties van salicylaten. Stopzetting van de corticotherapie kan leiden tot een verhoging van de serumconcentraties van salicylaten, wat een toename van het risico op toxiciteit door salicylaten kan veroorzaken.
Farmacokinetische versterker - COBICISTAT	CYP3A4-REMMERS
Middelen die kaliumdepletie veroorzaken	Patiënten die corticosteroiden gebruiken en ook middelen nemen die kaliumdepletie veroorzaken (bijv. diuretica) dienen van dichtbij te worden gevolgd om het eventuele ontstaan van hypokaliëmie op te sporen. Er bestaat ook een verhoogd risico op hypokaliëmie bij gelijktijdige toediening van corticosteroiden met amfotericine B, xanthine of β_2 -receptoragonisten. Gevallen van harthypertrofie en congestief hartfalen zijn gemeld na gelijktijdig gebruik van amfotericine B en hydrocortison.
Vaccins	Toediening van vaccins op basis van levende of levend verzwakte virussen is gecontra-indiceerd bij patiënten die immunosuppressieve dosissen van corticosteroiden ontvangen. Dode of geïnactiveerde vaccins mogen wel aan deze patiënten worden toegediend. De therapeutische reactie op deze vaccins kan echter verminderen. Bij patiënten die niet-immunosuppressieve dosissen van corticosteroiden ontvangen, mogen de nodige immunisatieprocedures ondernomen worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bepaalde corticoïden dringen gemakkelijk doorheen de placenta. Bepaalde retrospectieve studies toonden een verhoogde incidentie aan van een laag geboortegewicht bij zuigelingen waarvan de moeders met corticosteroïden werden behandeld. Bij de mens lijkt het risico op een laag geboortegewicht afhankelijk te zijn van de dosis en kan het worden verlaagd door toediening van lagere dosissen corticosteroïden.

Chronisch gebruik van hogere doses moet zoveel mogelijk worden vermeden vanwege het risico op bijnierinsufficiëntie bij de pasgeborene. Zuigelingen van wie de moeder gedurende de zwangerschap behandeld werd met grote hoeveelheden corticosteroïden, dienen nauwlettend geobserveerd en gecontroleerd te worden op tekens van bijnierinsufficiëntie, hoewel neonatale bijnierinsufficiëntie eerder zeldzaam blijkt te zijn bij zuigelingen die *in utero* werden blootgesteld aan corticosteroïden.

Gevallen van cataract werden vastgesteld bij zuigelingen van wie de moeder gedurende de zwangerschap langdurig behandeld werd met corticosteroïden.

Enige invloed op arbeid en bevalling is niet waargenomen.

Bepaalde dierproeven hebben aangetoond dat hoge doses glucocorticoïden, waaronder hydrocortison, toegediend tijdens de zwangerschap, foetale misvormingen kunnen veroorzaken (zie rubriek 5.3).

Niettemin lijken corticosteroïden geen aangeboren afwijkingen te veroorzaken als ze aan zwangere vrouwen worden toegediend.

Aangezien de veiligheid van hydrocortisonnatriumsuccinaat bij zwangere vrouwen onvoldoende werd aangetoond, dient dit geneesmiddel slechts tijdens de zwangerschap te worden gebruikt na een zorgvuldige evaluatie van de baten-risicoverhouding voor de moeder en de foetus.

Borstvoeding

Corticosteroïden worden in de moedermelk uitgescheiden.

Dit geneesmiddel mag alleen tijdens de borstvoeding worden gebruikt na een zorgvuldige evaluatie van de baten-risicoverhouding voor de moeder en de zuigeling.

Er is geen bewijs dat corticosteroïden carcinogeen of mutageen zijn.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek is gebleken dat corticosteroïden de vruchtbaarheid verminderen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Hoewel visusstoornissen tot de zeldzame bijwerkingen behoren, dienen patiënten die voertuigen besturen en/of machines hiervan op de hoogte te worden gebracht.

4.8 Bijwerkingen

Veiligheidsprofiel

De volgende bijwerkingen zijn typisch voor systemische corticosteroïden.

Overgevoeligheidsreacties kunnen zich voordoen aan het begin van de behandeling. Ernstige infecties, waaronder opportunistische infecties, kunnen zich eveneens voordoen bij behandeling met corticosteroïden (zie rubriek 4.4). Overige medicamenteuze bijwerkingen omvatten: stuipen, pathologische fracturen en vertebrale compressiefracturen, ulcus pepticum met perforatie of hemorragie, peesscheur, psychische of psychotische stoornissen (zie rubriek 4.4), Cushing-symptomen, verminderde glucozetolerantie, verhoogde intra-oculaire druk, cataract, huidatrofie en vochtretentie.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Algemene bijwerkingen kunnen worden waargenomen. Zij doen zich zelden voor bij zeer kortstondige behandeling maar moeten niettemin aandachtig worden opgespoord, hetgeen trouwens bij elke corticotherapie hoort te gebeuren en dus geenszins specifiek is voor een bepaald product. De mogelijke algemene bijwerkingen van glucocorticoïden zijn:

Bijwerkingen	
Systeem/orgaanklassen	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Opportunistische infecties; Infectie.
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Het optreden van Kaposi's sarcoma is gemeld bij patiënten onder behandeling met corticosteroiden.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Hyperleucocytose.
Immuunsysteemaandoeningen	Geneesmiddelenovergevoeligheid; Anafylactische reactie; Anafylactoïde reactie.
Endocriene aandoeningen	Cushing-syndroom; Onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras; Steroïdenontwenningssyndroom.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Metabole acidose; Natriumretentie; Vochtretentie; Hypokaliëmie; Dyslipidemie; Verminderde tolerantie voor glucose; Verhoogde behoefte aan insuline (of aan orale hypoglykemische middelen bij diabetici); Reactivatie van latente diabetes mellitus; Lipomatose; Toegenomen eetlust (wat kan leiden tot gewichtstoename).
Psychische stoornissen	Affectieve stoornissen (waaronder depressie, euforische stemming, affectabiliteit, geneesmiddelfafhankelijkheid, zelfmoordgedachten); Psychotische stoornissen (waaronder manie, delirium, hallucinatie en schizofrenie); Mentale stoornissen; Persoonlijkheidsverandering; Verwarde toestand; Angst; Stemmingwisselingen; Abnormaal gedrag; Insomnia; Prikkelbaarheid.
Zenuwstelselaandoeningen	Epidurale lipomatose; Verhoogde intracraniale druk; Pseudotumor cerebri; Stuipen; Amnesie; Cognitieve stoornis; Duizeligheid; Hoofdpijn.
Oogaandoeningen	Centrale sereuze chorioretinopathie; Cataract; Glaucoom; Exoftalmie; Wazig zien (zie ook rubriek 4.4).
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo.
Hartaandoeningen	Congestief hartfalen (bij gevoelige patiënten); Hypertrofische cardiomyopathie bij te vroeg geboren baby's.
Bloedvataandoeningen	Trombose, Hypertensie ; Hypotensie.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Pulmonaire embolie; "Gasping syndroom " (respiratoire stoornis gekenmerkt door een aanhoudend snakken naar adem); Hik.
Maagdarmsstelselaandoeningen	Ulcus pepticum (met mogelijke perforatie van ulcus pupticum en hemorragie van ulcus pepticum); Darmperforatie; Maagbloeding; Pancreatitis; Oesofagitis; Abdominale distensie; Buikpijn; Diarree; Dyspepsie; Nausea.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Angio-oedeem; Hirsutisme; Petechiën; Ecchymosen; Huidatrofie; Erythem; Hyperhidrose; Huidstriae; Rash; Pruritus; Urticaria; Dunne en kwetsbare huid; Aangezichtserythem; Acne; Huidhypopigmentatie, Panniculitis*
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Myalgie; Steroïdenmyopathie; Spieratrofie; Spierzwakte; Osteonecrose; Aseptische necrose; Osteoporose; Pathologische fractuur; Neuropathische artropathie; Artralgie; Groeiremning bij kinderen.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Onregelmatige menstruatie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vertraagde wondheling; Perifeer oedeem; Vermoeidheid; Malaise; Injectieplaatsreactie.
Onderzoeken	Verhoogde intraoculaire druk; Verminderde tolerantie voor koolhydraten; Verlaagde kaliumconcentratie in het bloed; Verhoogde calciumexcretie; Een voorbijgaande en matige verhoging van SGOT, SGPT en alkalische fosfatase kan optreden, zonder aanleiding te geven tot klinische syndromen; Gewicht verhoogd; Bloed ureum verhoogd.
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vertebrale compressiefracturen; Ruptuur pees.

* Er zijn enkele gevallen van panniculitis gemeld na dosisverlaging of stopzetting van de behandeling, vooral na langdurige behandeling met hoge doseringen. Panniculitis komt vaker voor bij kinderen dan bij volwassenen en de meeste gevallen verdwijnen spontaan.

De volgende ongewenste effecten kunnen waargenomen worden tijdens parenterale corticotherapie:

Anafylactische of allergische reacties met of zonder circuloire collaps
Hartaritmieën en hartstilstand
Bronchospasmen
Hypotensie of hypertensie

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van de bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij volwassenen.

Bij kinderen die gedurende lange tijd worden behandeld met glucocorticoiden toegediend in gespreide dagdosissen, kan een groeiachterstand optreden (zie rubriek 4.4).

Hypertrofische cardiomyopathie bij te vroeg geboren baby's (frequentie niet bepaald) (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er bestaat geen klinisch syndroom van acute overdosering met corticosteroiden. Chronische overdosering geeft aanleiding tot de typische Cushing-symptomen. Hydrocortison is dialyseerbaar.

In het geval van overdosering is er geen specifiek antidotum beschikbaar; de behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

De therapeutische activiteit van Solu-Cortef is kwalitatief identiek aan deze van hydrocortison.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: glucocorticoïden, ATC code: H02AB09

Glucocorticoïden, natuurlijke en synthetische, zijn bijnierschorssteroiden.

Natuurlijke glucocorticoïden (hydrocortison en cortison), die ook de eigenschap hebben om water en zout vast te houden, worden gebruikt als substitutietherapie in het geval van bijnierschorsinsufficiëntie. De synthetische analogen hiervan worden hoofdzakelijk gebruikt vanwege hun anti-inflammatoire effecten bij aandoeningen die talrijke orgaansystemen treffen.

Hydrocortisonnatriumsuccinaat heeft dezelfde metabole en anti-inflammatoire werking als hydrocortison. Bij parenterale toediening in equimolaire hoeveelheden zijn de twee stoffen equivalent qua biologische activiteit. De goed in water oplosbare natriumsuccinaatester van hydrocortison maakt onmiddellijke intraveneuze toediening van hoge dosissen hydrocortison in een kleine hoeveelheid verdunningsmiddel mogelijk. Dit blijkt vooral nuttig te zijn wanneer snel hoge concentraties hydrocortison in het bloed nodig zijn. Na intraveneuze injectie van hydrocortisonnatriumsuccinaat blijven aanzienlijke effecten gedurende een variabele periode aanhouden.

De relatieve potentie van methylprednisolonnatriumsuccinaat is ten opzichte van die van hydrocortisonnatriumsuccinaat, zoals aangetoond door de verlaging van het aantal polynucleaire eosinofielen, na intraveneuze toediening vijf maal zo groot. Dit komt overeen met de relatieve orale potentie van methylprednisolon en hydrocortison.

Glucocorticoïden diffunderen doorheen de celmembranen en vormen complexen met specifieke receptoren in het cytoplasma. Deze complexen dringen dan in de celkern, binden zich aan DNA (chromatine) en stimuleren de transcriptie van boodschapper-RNA en de daaropvolgende synthese van diverse enzymproteïnen. Deze laatste zouden uiteindelijk verantwoordelijk zijn voor de talrijke effecten die waargenomen worden tijdens systemisch gebruik van glucocorticoïden. Glucocorticoïden veroorzaken grote en gevarieerde metabole effecten. Bovendien wijzigen ze de immuunrespons van het lichaam op diverse prikkels. Ten slotte hebben ze ook een invloed op het cardiovasculaire systeem, de skeletspieren en het centrale zenuwstelsel.

– Invloed op het inflammatie- en immuunproces:

De ontstekingswerende, immunosuppressieve en anti-allergische eigenschappen van de glucocorticoïden zijn verantwoordelijk voor een zeer groot gedeelte van hun therapeutische toepassingen. De belangrijkste aspecten van deze eigenschappen zijn:

- vermindering van de immuunactieve cellen ter hoogte van de ontstekingshaard;
- verminderde vasodilatatie;
- stabilisatie van de lysosomale membranen;
- inhibitie van de fagocytose;
- verminderde productie van prostaglandinen en verwante stoffen.

– Invloed op het koolhydraat- en eiwitmetabolisme:

Glucocorticoïden stimuleren het eiwitkatabolisme. De vrijgekomen aminozuren worden in de lever via het neoglucogeneseprocess omgezet in glucose en glycogeen. De glucoseopname in perifere weefsels vermindert, wat aanleiding geeft tot hyperglycemie en glucosurie, vooral bij patiënten met diabetesaanleg.

– Invloed op het vetmetabolisme:

Glucocorticoïden werken lipolytisch. Deze lipolyse is het duidelijkst ter hoogte van de ledematen. Tevens hebben zij een lipogenetisch effect dat vooral optreedt ter hoogte van de romp, de nek en het hoofd. Dit alles heeft een herverdeling van de vetdepots tot gevolg.

De maximale farmacologische werkzaamheid van de glucocorticoïden wordt later bereikt dan de piekserumspiegels; dit schijnt erop te wijzen dat de meeste effecten van deze farmaca niet op een rechtstreekse medicamenteuze werking berusten, maar wel op een wijziging van de enzymatische activiteit.

5.2 Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetiek van hydrocortison bij mannelijke gezonde proefpersonen liet een non-lineaire kinetiek zien wanneer een enkelvoudige intraveneuze dosis hydrocortisonnatriumsuccinaat hoger dan 20 mg werd toegediend. De bijbehorende farmacokinetische parameters van hydrocortison worden weergegeven in tabel 2.

Tabel 2. Gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters van hydrocortison na toediening van enkelvoudige intraveneuze dosissen

Dosis (mg)	Gezonde mannelijke volwassenen (21-29 jaar; N = 6)			
	5	10	20	40
Totale blootstelling ($ASC_{0-\infty}$; ng·u/ml)	410 (80)	790 (100)	1.480 (310)	2.290 (260)
Klaring (CL; ml/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Distributievolume bij steady- state (V_{dss} ; l)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)
Eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$; u)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)

$ASC_{0-\infty}$ = Oppervlakte onder de curve van tijdstip nul tot oneindig.

Absorptie

Na toediening van enkelvoudige intraveneuze dosissen van 5, 10, 20 en 40 mg hydrocortisonnatriumsuccinaat bij gezonde mannelijke proefpersonen, bedroegen de gemiddelde maximale waarden die 10 minuten na de toediening werden bereikt respectievelijk 312, 573, 1.095 en 1.854 ng/ml. Bij intramusculaire toediening wordt hydrocortisonnatriumsuccinaat snel geabsorbeerd.

Distributie

Hydrocortison wordt uitgebreid verdeeld in de weefsels, passeert de bloed-hersenbarrière en wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het distributievolume bij steady-state voor hydrocortison varieerde van ongeveer 20 tot 40 l (tabel 2). Hydrocortison bindt aan de glycoproteïne transcortine (d.w.z. corticosteroidenbindende globuline) en albumine. De plasma-eiwitbinding van hydrocortison bij mensen bedraagt ongeveer 92%.

Metabolisme

Hydrocortison (d.w.z. cortisol) wordt door 11 β -HSD2 gemetaboliseerd tot cortison, en verder naar dihydrocortison en tetrahydrocortison. Andere metabolieten zijn dihydrocortisol, 5 α -dihydrocortisol, tetrahydrocortisol en 5 α -tetrahydrocortisol. Cortison kan worden omgezet in cortisol door 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase type 1 (11 β -HSD1).

Hydrocortison wordt ook door CYP3A4 gemetaboliseerd tot 6 β -hydroxycortisol (6 β -OHF), en 6 β -OHF varieerde van 2,8% tot 31,7% van de totale geproduceerde metabolieten, hetgeen een grote interindividuele variabiliteit aantoont.

Eliminatie

De eliminatie van de toegediende dosis is bijna volledig binnen 12 uur na de toediening. Wanneer hydrocortisonnatriumsuccinaat intramusculair wordt toegediend, is de uitscheiding ervan vergelijkbaar met de uitscheiding die wordt waargenomen na intraveneuze injectie.

Farmacokinetiek in speciale patiëntengroepen

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met een leverinsufficiëntie. Literatuurgegevens bevestigen dat hydrocortison een versterkt effect heeft bij patiënten met een leveraandoening, aangezien het metabolisme en de eliminatie van hydrocortison aanzienlijk verlaagd zijn bij deze patiënten. Een verlaging van de dosis dient overwogen te worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering is geen speciaal risico vastgesteld. De toxiciteiten die zijn waargenomen in onderzoek naar herhaalde dosering zijn de toxiciteiten die zijn te verwachten bij aanhoudende blootstelling aan exogene bijnierschorssteroiden.

Carcinogeen potentieel

In een 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudie verhoogde hydrocortison de incidentie van tumoren bij mannelijke en vrouwelijke ratten niet.

Mutageen potentieel

Corticosteroiden, een klasse van steroïde hormonen waaronder hydrocortison, zijn systematisch negatief in de bacteriële mutageniciteitstest. Hydrocortison en dexamethason induceerden chromosoomafwijkingen bij lymfocyten van mensen *in vitro* en bij muizen *in vivo*. De biologische relevantie van deze bevindingen is echter niet duidelijk, aangezien hydrocortison in een 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudie de incidentie van tumoren bij mannelijke en vrouwelijke ratten niet verhoogde. Fludrocortison (9 α -fluorohydrocortison), waarvan de structuur vergelijkbaar is met die van hydrocortison) was negatief in de test op chromosoomafwijkingen in lymfocyten van mensen.

Reproductietoxiciteit

Er is aangetoond dat corticosteroiden bij toediening aan ratten de vruchtbaarheid verminderen.

Corticosteroiden zijn teratogeen gebleken bij veel soorten na toediening van doses die equivalent zijn aan de dosis bij de mens. Uit reproductieonderzoek bij dieren is gebleken dat glucocorticoiden, zoals methylprednisolon, misvormingen veroorzaken (gespleten gehemelte, skeletmisvormingen) en een intra-uteriene groeiachterstand.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg, 250 mg, 500 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:

- Poeder voor oplossing voor injectie (ondercompartiment van de Act-O-Vial injectieflacon): gehydrateerd mononatriumfosfaat - watervrij dinatriumfosfaat.
- Oplosmiddel voor oplossing voor injectie (bovencompartiment van de Act-O-Vial injectieflacon): water voor injectie.

Solu-Cortef 100 mg, 500 mg Poeder voor oplossing voor injectie:

- gehydrateerd mononatriumfosfaat , watervrij dinatriumfosfaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die ermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Niet-gereconstitueerd product:

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 48 maanden.

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 250 mg, 500 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en Solu-Cortef 100 mg, 500 mg Poeder voor oplossing voor injectie (injectieflacon): 60 maanden.

De uiterste gebruiksdatum (maand/jaar) is vermeld op de verpakking na "EXP:" (EXP = uiterste gebruiksdatum).
Gereconstitueerde oplossing in Act-O-Vial: de oplossing moet binnen de 3 dagen gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet-gereconstitueerd product

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: bewaren beneden 25°C.

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 250 mg, 500 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en Solu-Cortef 100 mg, 500 mg Poeder voor oplossing voor injectie (injectieflacon): bewaren bij kamertemperatuur (15°-25°C).

Gereconstitueerde oplossing:

Act-O-Vial: beschut tegen licht en vorst bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen:

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg en 250 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1 injectieflacon Act-O-Vial à 2 ml*.

Klinische afleveringsvormen:

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 500 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1 injectieflacon Act-O-Vial à 4 ml*.

Solu-Cortef 100 mg, 500 mg Poeder voor oplossing voor injectie: 1 injectieflacon.

* Injectieflacon Act-O-Vial: injectieflacon met twee compartimenten die een eenvoudige en onmiddellijke bereiding van de te injecteren oplossing mogelijk maken.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de oplossingen:

Parenterale geneesmiddelen moeten voor de injectie visueel onderzocht worden op eventuele aanwezigheid van partikels en verkleuring.

Gebruiksaanwijzing van de Act-O-Vial

1. De plastic dop indrukken om het oplosmiddel in het onderste deel van de injectieflacon te brengen.
2. Schudden tot volledige oplossing.
3. Het beschermende plastic schijfje verwijderen...
4. De rubberstop steriliseren.

Opmerking: stap 1 tot en met 4 dienen te worden uitgevoerd alvorens tot de toediening over te gaan

5. Met de injectienaald door de stop prikken tot de tip net zichtbaar is aan de onderkant.
6. De injectieflacon omkeren en de vereiste dosis optrekken.

Intraveneuze of intramusculaire injectie

Act-O-Vial presentaties: de oplossing bereiden zoals hierboven beschreven.

Presentaties met poeder voor oplossing voor injectie: onder aseptische voorwaarden de vereiste hoeveelheid oplosmiddel (bacteriostatisch water voor injectie, isotonische zoutoplossing...) toevoegen aan de injectieflacon met steriel poeder.

Intraveneuze infusie

Eerst de oplossing bereiden zoals hierboven beschreven.

De 100 mg oplossing mag dan worden toegevoegd aan 100 tot 1000 ml waterige 5% glucoseoplossing (of isotonische zoutoplossing of 5% glucose in een isotonische zoutoplossing indien de patiënt niet op een natriumarm dieet staat).

De 250 mg oplossing mag worden toegevoegd aan 250 tot 1000 ml en de 500 mg oplossing aan 500 tot 1000 ml van dezelfde verdunningsmiddelen.

Indien toediening van kleine volumes vloeistof gewenst is, mag 100 mg tot 3000 mg Solu-Cortef worden toegevoegd aan 50 ml van de hierboven vermelde verdunningsmiddelen. De oplossingen die op deze manier werden bereid, blijven stabiel gedurende minstens 4 uur; zij kunnen rechtstreeks of met behulp van een IV "piggy-back" toegediend worden.

De pH van de gereconstitueerde oplossing, bereid als hierboven beschreven, ligt tussen 7 en 8.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PFIZER NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België.

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE061311

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE061451

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 500 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE061476

Solu-Cortef 100 mg Poeder voor oplossing voor injectie: BE193277

Solu-Cortef 500 mg Poeder voor oplossing voor injectie: BE193295

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 100 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 31/05/1963

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 250 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 03/10/1966

Solu-Cortef S.A.B. Act-O-Vial 500 mg Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 10/12/1969

Solu-Cortef 100 mg, 500 mg, Poeder voor oplossing voor injectie: 27/04/1998

Datum van laatste verlenging: 28/02/2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2025

BEL 25L10