

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Di-Adreson-F aquosum 25 mg, poeder voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

25 mg prednisolonnatriumsuccinaat overeenkomend met 18,7 mg prednisolon per ml van de gereconstitueerde oplossing. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1 "Lijst van hulpstoffen".

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

De oplossing na reconstitutie met 1 ml water voor injectie heeft een pH tussen 6.0 en 8.0 en een osmolaliteit van 80 mOsmol/kg. Daaropvolgende verdunningsstappen bepalen de uiteindelijke pH en osmolaliteit.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties****Voor intrathecale therapie:**

Behandeling van Acute Lymfatische Leukemie in kinderen en adolescenten, met als doel voorkoming van recidieven in het centraal zenuwstelsel. Di-Adreson-F aquosum wordt toegediend in combinatie met andere intrathecally toegediende geneesmiddelen (e.g. Methotrexaat en Cytarabine).

Voor systemische therapie:

Injecteerbare glucocorticoiden zijn geïndiceerd in de volgende gevallen, vooral indien orale therapie onmogelijk of ongewenst is.

Reumatologische aandoeningen:

- geselecteerde gevallen of bijzondere vormen (Felty, Sjögren) van reumatoïde arthritis, inclusief
- juveniele reumatoïde arthritis;
- acuut reuma;
- lupus erythematosus disseminatus;
- panarteriitis nodosa;
- arteriitis temporalis (polymyalgia rheumatica);
- poly- en dermatomyositis.

Pulmonale aandoeningen:

- chronische obstructieve longziekten (COPD);
- sarcoïdose;
- status asthmaticus;
- chronische astmatische bronchitis;
- allergische longziekten, zoals boeren- en duivenmelkerslong, Loeffler's

syndroom;

- longaandoeningen ten gevolge van aspiratie;
- cryptogeen fibroserende alveolitis.

Gastro-enterologische aandoeningen:

Voor de behandeling tijdens de kritieke fase bij:

- colitis ulcerosa, alleen rectaal;
- enteritis regionalis (ziekte van Crohn);
- bepaalde vormen van hepatitis.

Hematologische aandoeningen:

- auto-immuunhemolytische anemie;
- idiopathische trombocytopenische purpura bij volwassenen;
- reticulo-lymfoproliferatieve aandoeningen (zie ook onder oncologische aandoeningen).

Nefrologische aandoeningen:

- nefrotisch syndroom, vooral indien onderdeel van lupus erythematoses.

Endocrinologische aandoeningen:

- congenitale bijnierhyperplasie in die gevallen waarbij natriumretentie optreedt. In de meeste gevallen van congenitale bijnierhyperplasie treedt in meer of mindere mate natriumverlies op en verdient hydrocortison of cortison in het algemeen de voorkeur;
- endocriene exophthalmus.

Oncologische aandoeningen:

- lymfatische leukemieën, vooral de acute vormen;
- maligne lymfomata: M. Hodgkin, Non-Hodgkin;
- gemetastaseerd mammacarcinoom;
- hypercalciëmie ten gevolge van skeletmetastasen of M. Kahler;
- M. Kahler.

Neurologische aandoeningen:

- acute exacerbaties van multiple sclerose;
- cerebraal oedeem ten gevolge van hersenmetastasen.

Oogheelkundige aandoeningen:

- chorioretinitis;
- iridocyclitis;
- neuritis optica;
- arteriitis temporalis;
- pseudotumor orbitae.

Dermatologische aandoeningen:

- pemphigus vulgaris en para-pemphigus;
- erythrodermieën;
- ernstige vormen van erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnson syndroom);
- mycosis fungoides;
- bulleuze dermatitis herpetiformis.

Diversen:

- heftige allergische en anafylactische reacties;
- als immunosuppressivum bij orgaantransplantatie;
- als adjuvans bij preventie van misselijkheid en braken en bij behandeling van kanker met oncolytica met een ernstig emetogeen effect.

Voor lokale therapie:

- articulaire en peri-articulaire aandoeningen van inflammatoire aard.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Na toevoeging van het oplosmiddel aan de gevriesdroogde stof kan de oplossing worden toegediend via intrathecale, intraveneuze, subcutane, intramusculaire, intra-articulaire of peri-articulaire injectie als ook na verdunning via een klysma.

Intrathecale toediening dient slechts te worden toegepast door artsen die ruime ervaring hebben met intrathecale toediening van chemotherapie en voldoende mogelijkheden voor ondersteunende behandeling.

Intraveneuze injecties van hoge doses moeten langzaam worden gegeven over een periode van 3-5 minuten. Voor toediening via een intraveneus infuus: zie paragraaf over verenigbaarheid met infusievloeistoffen (rubriek 6.6 "Instructies voor gebruik en verwerking").

Intra- en peri-articulaire injecties moeten onder strikt aseptische condities worden gegeven, omdat glucocorticoïden de weerstand tegen infecties verminderen.

Intrathecaal:

De dosering hangt af van de leeftijd van de patiënt.

De dosering is gebaseerd op expert opinie en kan gevonden worden in behandelprotocollen voor kinderen met Acute Lymfatische Leukemie (behandelprotocol van Stichting Kinder Oncologie Nederland (SKION)).

Subcutaan of intramusculair:

In het algemeen hangt de dosering van glucocorticoïden af van de ernst van de toestand en de respons van de patiënt. Onder bepaalde omstandigheden, bijvoorbeeld bij stress en veranderd klinisch beeld, kan een verhoging van de dosering nodig zijn.

Als aanvangsdosering is in het algemeen een dagelijkse injectie van 25 mg voldoende. Deze dosering wordt aangehouden of eventueel verhoogd tot een bevredigende reactie wordt bereikt. Indien binnen een paar dagen geen gunstige respons wordt verkregen is voortzetting van de therapie ongewenst. Zodra de symptomen zijn onderdrukt moet worden geprobeerd om, met behoud van therapeutisch resultaat, de dosering geleidelijk te verminderen en indien mogelijk over te schakelen op een orale glucocorticoïdtherapie, bij voorkeur één gift in de ochtend of één gift per 48 uur (alternerende therapie). Bij voortdoring moet worden geprobeerd of de dagdosis nog wat lager kan worden gesteld of volledig kan worden afgebouwd. Na een langdurige

behandeling dient het staken van de therapie zeer geleidelijk te gebeuren. Dit verkleint immers de kans op een recidief van het behandelende ziekteproces, beperkt de complicaties en geeft het onderdrukte hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-systeem de gelegenheid zich te herstellen (waardoor minder kans op bijnierschorsinsufficiëntie).

Intraveneus:

Voor acute, levensbedreigende situaties (bijv. heftige anafylactische reacties, acute ernstige astma) kunnen hogere intraveneuze doseringen, tot 125 mg nodig zijn.

Intra-of peri-articulair:

De dosering hangt af van de grootte van het gewricht of de peri-articulaire ruimte en van de ernst van de symptomen. In het algemeen is één injectie van 25 mg voldoende. Indien nodig kan de injectie worden herhaald. Soms kunnen één of meer injecties van 10-15 mg effectief zijn.

In een klysma bij colitis ulcerosa:

25 mg verdund in 120 ml fysiologische zoutoplossing.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Voor intrathecale therapie gelden de contra-indicaties voor systemische en locale therapie.

Voor systemische therapie:

- ulcus ventriculi en duodeni;
- acute infectieuze processen: virusinfecties en systemische schimmelinfecties (bacteriële infecties: zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik");
- overgevoeligheid voor glucocorticoïden;
- parasitaire infecties;
- toediening van vaccinatie met levend verzwakt virus (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Voor lokale therapie:

- infectie op de plaats van de aandoening, bijvoorbeeld septische arthritis ten gevolge van gonorrhoe of tuberculose;
- bacteriëmie of systemische schimmelinfectie;
- instabiliteit van het gewricht;
- overgevoeligheid voor glucocorticoïden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Glucocorticoïdtherapie mag in principe alleen worden toegepast bij

- bewezen diagnose en wanneer eenvoudiger therapie niet mogelijk is of heeft gefaald (tenzij sprake is van een levensbedreigende situatie).
- Extra voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij patiënten die voorbeschikt lijken te zijn voor het krijgen van complicaties op grond van:
 - ulcuslijden in de anamnese;
 - latente tuberculose (recente Mantoux-omslag);
 - psychische stoornissen in de anamnese;
 - osteoporose;
 - hypertensie;
 - Diabetes mellitus (of in de familie voorkomende diabetes).
 - Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met:
 - eerdere glucocorticoïd geïnduceerde myopathie;
 - leverfalen;
 - nierinsufficiëntie;
 - epilepsie.
 - Glucocorticoïden kunnen bepaalde symptomen van een infectie maskeren en nieuwe infecties kunnen tijdens de toepassing ervan optreden.
 - Bij bacteriële infecties moet(en) zo mogelijk eerst de verwekker(s) worden bepaald. Hierna dient, alvorens met de toediening van glucocorticoïden te beginnen, de infectie te worden behandeld.
 - Tijdens glucocorticoïdtherapie moeten bij voorkeur geen vaccinaties worden uitgevoerd.
 - Om groeiremming te voorkomen tijdens systemische glucocorticoïdtherapie moet bij kinderen, meer nog dan bij volwassenen, worden gestreefd naar een alternerende dosering.
 - Op oudere leeftijd kunnen de gebruikelijke bijwerkingen van systemisch toegediende glucocorticoïden, zoals osteoporose, hypertensie, hypokaliëmie, diabetes, gevoeligheid voor infecties en dunner worden van de huid ernstigere consequenties hebben. Om levensbedreigende reacties te voorkomen is het van belang om deze patiënten goed te monitoren.
 - Gedurende langdurige behandeling ontwikkelt zich bijnierschorsatrofie en deze kan, nadat de behandeling is gestopt, jaren blijven bestaan. Na een langdurige behandeling moeten corticoïden geleidelijk, over een periode van weken of maanden al naar gelang de hoogte van de dosering en de duur van de behandeling, worden afgebouwd om het optreden van acute bijnierschorsinsufficiëntie te vermijden.
 - Tijdens een langdurige behandeling kan door stress (operatie, trauma, infectie) een tijdelijke verhoging van de dosis noodzakelijk zijn; als een langdurige behandeling met corticosteroiden net is gestopt kan het zijn dat de behandeling tijdelijk moet worden hervat (zie rubriek 4.2 en 4.6).
 - Tijdens systemische glucocorticoïdtherapie is regelmatig oogheelkundige controle zeer gewenst.
 - Lokale injectie van een glucocorticoïd kan systemische effecten geven.

- Corticosteroïden dienen niet gebruikt te worden voor het behandelen van hoofdtrauma of een beroerte, omdat het effect ervan twijfelachtig is of zelfs schadelijk zou kunnen zijn.
- In verband met het gevaar van aseptische botnecrose bij herhaalde injecties dient men bij een patiënt per gewricht gedurende zijn gehele leven niet meer dan 5 injecties toe te dienen.
- Bij intrathecale toediening van Di-Adreson-F aquosum in combinatie met twee andere intrathecaal toegediende geneesmiddelen (e.g. Methotrexaat en Cytarabine) zijn neurotoxische bijwerkingen (zoals toevallen, leuko-encephalopathy, lange termijn cognitieve stoornissen) en secundaire tumoren opgetreden. Onbekend is door welk van de intrathecaal toegediende geneesmiddelen of eventueel overige geneesmiddelen en de onderliggende aandoening deze effecten veroorzaakt werden.
- Sclerodermale niercrisis: Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met gegeneraliseerde sclerose omdat een verhoogde incidentie van een (mogelijk fatale) sclerodermale niercrisis met hypertensie en verminderde urinaire excretie is waargenomen bij een dagelijkse prednisolondosis van 15 mg of hoger. Bloeddruk en nierfunctie (s-creatinine) moeten dan ook routinematig worden gecontroleerd. Wanneer het vermoeden van niercrisis bestaat, dient de bloeddruk nauwlettend onder controle te worden gehouden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A4-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.

Enzyminductoren (zoals fenytoïne, barbituraten, rifampicine) kunnen de metabole klaring van corticosteroïden versnellen met als gevolg verlaagde bloedspiegels en een verminderde fysiologische werking, waardoor de dosering van Di-Adreson-F Aquosum moet worden aangepast. Deze wisselwerking kan de dexamethasontest verstoren.

Bij kortdurend gebruik van ritonavir wordt het metabolisme van prednisolon geremd. Bij langdurig gebruik van ritonavir zal door inductie van cytochroom P450 3A4 het metabolisme van prednisolon worden versneld.

Bij de combinatie van corticosteroïden met ulcerogene stoffen moet rekening worden gehouden met een additief ulcerogeen effect. Bij risicopatiënten (ouderen met een ulcus in de anamnese) worden preventieve maatregelen aanbevolen.

Corticosteroïden geven in combinatie met diuretica een verhoogde kans op hypokaliëmie.

Gelijktijdig gebruik van ciclosporine en corticosteroiden kan de serumspiegel van ciclosporine verhogen en de metabole klaring van corticosteroiden verminderen.

De respons op toxoiden en levend of geïnactiveerd vaccin kan verminderd zijn bij patiënten die langdurig met corticosteroiden worden behandeld (zie rubriek 4.4).

Hoge doses corticosteroiden kunnen neuromusculair blokkerende stoffen antagoneren en het risico op myopathie verhogen.

Corticosteroiden kunnen het effect van coumarine derivaten beïnvloeden. De prothrombine tijd moet bij patiënten die tegelijkertijd corticosteroiden en anticoagulantia van het coumarinetype gebruiken dan ook regelmatig worden gecontroleerd. De bloedsuikerverlagende werking van sulfonyleureumderivaten kan worden verminderd.

Glucocorticoiden verhogen de renale klaring van salicylaten en het stoppen van de steroid behandeling kan dan leiden tot salicylaat intoxicatie.

Een behandeling met corticosteroiden kan huidreacties bij huidtesten onderdrukken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ervaring tot nu toe laat geen verhoogde incidentie zien van aangeboren afwijkingen na gebruik van prednisolon bij zwangere vrouwen. Bij hogere doseringen kan remming van de bijnierschorsfunctie in de ongeborene/neonaat niet worden uitgesloten. Daarom moeten deze kinderen na de geboorte zorgvuldig gecontroleerd worden.

Gegevens uit dierstudies hebben reproductie toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Di-Adreson-F aquosum kan op strikte indicatie worden gebruikt. Chronisch gebruik van hogere doses dient zoveel mogelijk te worden vermeden.

Borstvoeding

Prednisolon wordt in geringe mate uitgescheiden in de moedermelk. Tijdens behandeling met Di-Adreson-F Aquosum kan borstvoeding worden gegeven. Indien Di-Adreson-F Aquosum gedurende een langere periode moet worden gebruikt, wordt aangeraden om na gebruik 3 tot 4 uur te wachten met voeden.

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

Glucocorticoiden kunnen mogelijk bijwerkingen veroorzaken zoals stemmingsveranderingen (euforie, depressie; zie rubriek 4.8 "Bijwerkingen"), visuele verstoringen of spierzwakte veroorzaken. Wanneer dit ervaren wordt dient men extra voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen en de bediening van machines.

4.8 Bijwerkingen

Er is niet zozeer sprake van bijwerkingen of complicaties, maar van aan de corticosteroïdtherapie inherente werkingen die ongewenst zijn.

Infecties en parasitaire aandoeningen

- infecties in immunogecompromitteerde patienten;
- ongunstig verloop van infecties;
- sepsis;
- reactivering van latente tuberculose; gemaskeerde infecties.

Aandoeningen van het bloed en het lymfatisch systeem

- erythrocytose en granulocytose;
- lymfopenie en eosinopenie.

Aandoeningen van het immuunsysteem

- allergische reactie;
- overgevoeligheid;
- anafylactische reacties;
- immuunsuppressie.

Endocriene aandoeningen

- remming van hypothalamus-hypofysefunctie;
- bijnierschorsinsufficiëntie;
- Cushing syndroom;
- hirsutisme.
-

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

- natrium- en vochtretentie;
- verminderde koolhydraattolerantie;
- steroïd-geïnduceerde diabetes mellitus;
- een verhoogde behoefte aan antidiabetica;
- ontregelde diabetes mellitus;
- centripetale vetzucht (gelaat, romp);
- toename van de eetlust.

Psychische stoornissen

- stemmingsveranderingen, euforie; angst; depressies;
- slapeloosheid;
- psychoses.

Aandoeningen van het zenuwstelsel

- verhoogde intracraniale druk;
- pseudotumor cerebri;
- convulsies;
- hoofdpijn.

Aandoeningen van het oog

- papiloedeem;
- cataracta posterior subcapsularis;

- exophthalmus;
- glaucoma.

Aandoeningen van het oor en evenwichtsorgaan

- vertigo.

Aandoeningen van het hart

- hartfalen (decompensatio cordis).

Aandoeningen van de bloedvaten

- hoge bloeddruk;
- petechiae;
- ecchymoses;
- trombo-embolie.

Aandoeningen van het maag-darmstelsel

- ulcus pepticum;
- gastrointestinale bloeding;
- perforatie van ulcera, incl gemaskeerde perforaties;
- ulceratieve oesophagitis;
- pancreatitis;
- misselijkheid;
- opgezette buik.

Aandoeningen van huid of onderhuid

- huidatrofie;
- erytheem van het gelaat;
- acne;
- onderdrukte huidreactie bij huidtests;
- urticaria;
- toegenomen transpiratie;
- allergische dermatitis.

Aandoeningen van het skeletspierweefsel, bindweefsel en botten

- spierzwakte;
- spieratrofie;
- steroidmyopathie;
- osteoporose;
- compressiefracturen van de wervels;
- pathologische fracturen van de pijpbeenderen;
- aseptische necrose van femur- en humeruskop.

Voortplantingsstoornissen en aandoeningen van de geslachtsorganen en de borsten

- verstoord menstratiepatroon.

Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening

- gestoorde wondgenezing;
- groeiremming bij kinderen;
- malaise;
- roodheid,

- hypopigmentatie en atrofie op de injectieplaats;
- pijnloze destructie van het gewricht lijkend op arthropathie van Charcot, vooral na herhaalde intra-articulaire injecties.

Nier- en urinewegaandoeningen

- Frequentie 'niet bekend': Sclerodermale niercrisis

Sclerodermale niercrisis

Het voorkomen van sclerodermale niercrisis verschilt tussen de verschillende subpopulaties. Het hoogste risico is gemeld bij patiënten met diffuse systemische sclerose. Het laagste risico is gemeld bij patiënten met beperkte gegeneraliseerde sclerose (2%) en juveniele gegeneraliseerde sclerose (1%).

Onderzoeken

- hypokaliëmie;
- hypokalaemische alkalose;
- gewichtstoename;
- negatieve stikstofbalans.

4.9 Overdosering

Er is geen klinisch beeld bekend van acute overdosering met een glucocorticoïd. Glucocorticoïden zijn dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: glucocorticoïden

ATC code: H02AB06.

Prednisolon is een corticosteroïd met een voornamelijk glucocorticosteroïde werking. Glucocorticosteroïden (kortweg glucocorticoïden) hebben voornamelijk een katabool effect in de perifere weefsels. De opname en omzetting van glucose en aminozuren in de cellen worden geremd, resulterend in verhoogde eiwitafbraak en stijging van het bloedglucosegehalte terwijl de gluco-genese en gluconeogenese in de lever worden bevorderd. De glucocorticoïden ontlenen hun effect echter grotendeels aan een tweetal andere eigenschappen:

- een ontstekingsremmende werking (anti-inflammatoir effect), onderdrukking van ontstekingsreacties van verschillende oorsprong (trauma, allergie, auto-immuniteit, micro-organismen). De onderliggende mechanismen zijn niet volledig bekend, genoemd kunnen worden: verlaging van de capillaire permeabiliteit, stabilisatie van het membraan van lysosomen waardoor de cel als gevolg van ontsteking minder snel te gronde gaat, inhibitie van fosfolipase A2 waardoor de productie van ontstekingsmediatoren uit arachidonzuur wordt geremd en remming van de vorming van granulatieweefsel.

- een immunosuppressieve (anti-allergische) werking, immunoreacties worden onderdrukt. Hoe deze werking tot stand komt is niet precies bekend, de cellulaire immuno-reactiviteit wordt veel sterker geremd dan de humorale immunoreactiviteit.

Prednisolonnatriumsuccinaat is een goed oplosbare ester van prednisolon dat een 4 - maal grotere anti-inflammatoire activiteit bezit dan het natuurlijke bijnierschorsormoon, hydrocortison. Daarentegen is de invloed op de water- en electrolytenbalans slechts 0,8 maal die van hydrocortison. De biologische werking van prednisolon treedt later op dan op grond van de plasmaspiegels kan worden verwacht, waarschijnlijk omdat de werking indirect tot stand komt door stimulering van de intracellulaire enzym synthese. De biologische halfwaardetijd is 12-36 uur.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Prednisolonnatriumsuccinaat is een goed oplosbare ester van prednisolon. Na toediening van Di-Adreson-F-Aquosum wordt het prednisolonnatriumsuccinaat snel omgezet in prednisolon.

Verdeling

Prednisolon wordt voor 60-70% gebonden aan de plasma-eiwitten transcortine en albumine. Prednisolon passeert de placenta en kleine hoeveelheden van het middel worden uitgescheiden in de moedermelk.

Metabolisme en eliminatie

Prednisolon wordt grotendeels in de urine uitgescheiden in de vorm van vrije en geconjugeerde metabolieten, met een aanzienlijke hoeveelheid onveranderd prednisolon. Prednisolon heeft een plasmahalfwaardetijd van minstens 200 minuten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gespleten gehemelte is gezien in ratten, muizen, hamsters, konijnen, hamsters en primaten; het werd niet gezien in paarden en schapen. Soms werden de afwijkingen vergezeld door defecten aan het centrale zenuwstelsel en het hart. In primaten werd hersenschade gezien na antenatale blootstelling. Tevens wordt de intra-uteriene groei geremd. De verschijnselen werden gezien bij hoge doseringen.”

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn gevallen van onverenigbaarheden bekend met andere geneesmiddelen.

Bij intrathecale toediening wordt in protocollen aangegeven dat Di-Adreson-F Aquosum in combinatie met Methotrexaat en Cytarabine gebruikt mag worden.

Zie rubriek 6.6. voor compatibiliteit van Di-Adreson-F Aquosum met infusievloeistoffen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product na reconstitutie onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de houdbaarheid na reconstitutie de verantwoordelijkheid van de gebruiker, maar dit mag normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaar in de oorspronkelijke verpakking.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 injectieflacons à 25 mg poeder voor oplossing voor injectie of 1 injectieflacon à 25 mg poeder voor oplossing voor injectie en 1 injectieflacon water voor injectie.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

De oplossing moet na reconstitutie helder zijn en mag geen deeltjes bevatten. Di-Adreson-F Aquosum behoudt zijn werking gedurende minstens 24 uur (bij kamertemperatuur en daglicht) na verdunning met een van de volgende infusievloeistoffen:

- 0,9% NaCl;
- 5% watervrij glucose;
- 10% invertsuiker;
- 5% sorbitol;
- Ringer-oplossing;
- Hartmann-oplossing (Ringer-lactaat).

Bij het gebruik van bovengenoemde infusievloeistoffen kan Di-Adreson-F Aquosum ook direct worden geïnjecteerd in het infusiesysteem zonder dat er een neerslag ontstaat.

Directe injectie in het infusiesysteem is ook mogelijk met de volgende infusievloeistoffen (de 24-uurs stabiliteit is met deze infusievloeistoffen echter niet bepaald):

- Rheomacrodex;
- 10% mannitol;
- Vamin N.

De oplossing dient onmiddellijk na reconstitutie gebruikt te worden. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

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

ACE Pharmaceuticals BV, Schepenveld 41, Zeewolde, Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 00093.

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 mei 1990

Datum van laatste verlenging: 9 mei 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4, 4.5, 4.8 en 9: 28 mei 2018.