

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Solu-Cortef, poeder voor injectievloeistof, 100 mg
Solu-Cortef, poeder voor injectievloeistof, 100 mg + oplosmiddel (“Act-O-Vial”)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon Solu-Cortef, poeder voor injectievloeistof en elke flacon Solu-Cortef, poeder voor injectievloeistof + oplosmiddel “Act-O-Vial”, bevat hydrocortisonnatriumsuccinaat, overeenkomend met 100 mg hydrocortison. Hydrocortisonnatriumsuccinaat wordt bereid van hydrocortisonwaterstofsuccinaat watervrij of monohydraat tijdens de bereiding.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor injectievloeistof

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1. Substitutie bij primaire bijnierschors-insufficiëntie (ziekte van Addison en adrenogenitaal syndroom) en secundaire (als gevolg van (pan)hypopituitarisme) bijnierschors-insufficiëntie. In het eerste geval dient het te worden gecombineerd met een mineralocorticoïd.
2. Voor de volgende indicaties zijn hydrocortison of cortison geen eerste-keuzepreparaten, maar kunnen wel worden gebruikt als kortdurende stoottherapie:
 - bij ernstige exacerbaties van CARA;
 - bij status asthmaticus;
 - als adjuvans bij ernstig verlopende anafylactische reacties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Solu-Cortef kan door middel van een intraveneuze of intramusculaire injectie of een intraveneuze infusie toegediend worden. Bij initiële behandeling van spoedgevallen is de intraveneuze injectie de meest gekozen methode. Na deze initiële periode dient een langer werkend inspuikbaar of oraal preparaat overwogen te worden. De duur van de intraveneuze toediening hangt af van de dosis; ze kan variëren van 30 seconden (bijvoorbeeld 100 mg) tot 10 minuten (bijvoorbeeld 500 mg of meer).

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

Hoewel kortstondige behandelingen met hoge doses glucocorticoiden soms gepaard gaan met ongewenste effecten, kan maagulceratie optreden. Profylactisch gebruik van antacida kan aangewezen zijn.

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

De initiële dosis van Solu-Cortef is 100 mg tot 500 mg of meer al naar gelang 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. Therapie met glucocorticoiden is bedoeld ter ondersteuning van de conventionele behandeling, niet ter vervanging.

Hydrocortison kan een versterkt effect hebben bij patiënten met een leveraandoening aangezien het metabolisme en de eliminatie van hydrocortison aanzienlijk verlaagd is bij deze patiënten. Een verlaging van de dosering dient overwogen te worden.

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 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

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acute infectieuze processen: virusinfecties en systemische schimmelinfecties (bacteriële infecties: zie rubriek 4.4).
- Ulcus ventriculi en duodeni.
- Tropische worminfecties.
- Vaccinatie met levend of verzwakt virus bij immunosuppressieve doses glucocorticoiden (Zie ook rubriek 4.4).
- Intrathecale toediening.
- Epidurale toediening.
- De algemene contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen bij het gebruik van systemische glucocorticoidtherapie gelden ook voor Solu-Cortef.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Omdat complicaties van de behandeling met glucocorticoiden afhankelijk zijn van de hoogte van de dosis en de behandelduur, dient in ieder afzonderlijk geval een risico-batenafweging te worden gemaakt met betrekking tot dosering en duur van de behandeling, en of dagelijkse of intermitterende toediening dient te worden toegepast.

De laagst mogelijke dosis corticosteroiden dient te worden gebruikt om de te behandelen aandoening onder controle te houden. Een geleidelijke vermindering van de dosering dient, zodra dat mogelijk is, te worden toegepast.

Aspirine en niet-steroïdale anti-ontstekingsremmers moeten met voorzichtigheid worden gebruikt wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met corticosteroiden (zie rubriek 4.5 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie').

Immunosuppressieve effecten/verhoogde vatbaarheid voor infecties

Glucocorticoiden kunnen de gevoeligheid voor infecties verhogen, kunnen bepaalde symptomen van een infectie maskeren en tijdens hun toepassing kunnen nieuwe infecties ontstaan. Bij bacteriële infecties dien(t)(en) zo mogelijk eerst de verwekker(s) worden bepaald. Hierna dient, alvorens met de toediening van glucocorticoiden te beginnen, de infectie te worden behandeld. Onder de invloed van glucocorticoiden kan de weerstand verminderen en kan lokalisatie van de infectie moeilijk zijn.

Infecties met alle soorten pathogenen, waaronder virussen, bacteriën, schimmels, protozoën en helminthen, kunnen geassocieerd zijn met het gebruik van glucocorticoiden als monotherapie, maar ook in combinatie met andere immunosuppressieve middelen die invloed hebben op de cellulaire en humorale immuniteit en op de neutrofiële functie. Deze infecties kunnen mild zijn, maar soms ook ernstig of zelfs fataal. Bij hogere doseringen glucocorticoiden komen infectieuze complicaties vaker voor.

Vaccinatie met levende of verzwakte virussen is gecontra-indiceerd bij patiënten die een immuunsuppressieve dosering glucocorticoiden toegediend krijgen. Dode of geïnactiveerde vaccins mogen wel worden toegediend aan deze patiënten, hoewel de respons hierop verminderd kan zijn. Vaccinatie met levende of verzwakte virussen is niet gecontra-indiceerd bij patiënten die een niet-immuunsuppressieve dosering glucocorticoiden toegediend krijgen.

Het gebruik van hydrocortison natriumsuccinaat bij actieve tuberculose dient beperkt te worden tot de gevallen van fulminerende of gedissemineerde tuberculose, waarbij het glucocorticoïd wordt toegediend in combinatie met een adequaat tuberculostaticum. Patiënten met latente tuberculose of tuberculinereactiviteit dienen tijdens een corticotherapie nauwkeurig te worden gevolgd om mogelijke reactivatie van de ziekte tijdig op te sporen. Tijdens langdurige glucocorticoïdtherapieën dienen deze patiënten een chemoprophylactische behandeling te ontvangen.

Er is melding gemaakt van het vóórkomen van Kaposi sarcoom bij patiënten onder glucocorticoïdtherapie. Beëindiging van de therapie kan tot klinische remissie leiden.

Publicaties met betrekking tot het gebruik van corticosteroiden bij septische shock laten zowel gunstige als nadelige effecten zien. Routinematig gebruik bij septische shock wordt niet aanbevolen. Desalniettemin suggereren recente studies dat aanvullende behandeling met corticosteroiden voordeel kan bieden bij patiënten met septische shock die aan bijnier-insufficiëntie lijden. Met name langere toediening (5-11 dagen) van een lage dosering corticosteroiden zou de mortaliteit kunnen verminderen, vooral bij patiënten met vasopressor-afhankelijke septische shock.

Effecten op immuunsysteem

Allergische reacties kunnen optreden. Aangezien een aantal zeldzame gevallen van huidreacties en anafylactische/anafylactoïde reacties (bijvoorbeeld bronchospasmen) is opgetreden bij patiënten die behandeld werden met parenterale glucocorticoiden, dienen de

nodige voorzorgsmaatregelen genomen te worden voordat het middel wordt toegediend, vooral wanneer de patiënt al eerder allergisch reageerde op een geneesmiddel.

Endocriene effecten

Bij patiënten die tijdens een glucocorticoïdtherapie aan een ongewone stress worden blootgesteld (operatie, trauma, infectie), dient vóór, tijdens en na deze stresstoestand een verhoogde dosering van snelwerkende glucocorticoïden voorgeschreven te worden. Patiënten, die na glucocorticoïdtherapie aan ernstige stress worden blootgesteld, dienen zeer zorgvuldig gecontroleerd te worden op symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie.

Langdurig toegediende farmacologische doses corticosteroiden kunnen resulteren in onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, of HPA-as (secundaire bijnierschorsinsufficiëntie). De mate en duur van deze bijnierschorsinsufficiëntie varieert per patiënt en hangt af van dosis, frequentie, tijdstip van toediening en duur van de glucocorticoïdbehandeling. Bij patiënten met secundaire bijnierschorsinsufficiëntie kan bij het abrupt stopzetten van de glucocorticoïdbehandeling acute bijnierinsufficiëntie (Addison crisis) optreden met mogelijk een fatale afloop. Bij deze patiënten dient stopzetting van de behandeling te gebeuren door middel van een geleidelijke dosisverlaging. Dit soort relatieve insufficiëntie kan nog maanden na beëindiging van de behandeling aanhouden. In iedere stresssituatie tijdens deze periode dient dan ook opnieuw met de hormoontherapie gestart te worden.

Een steroiden-ontwenningssyndroom, waarbij eventuele bijnierschorsinsufficiëntie geen rol lijkt te spelen, kan ook optreden na plotselinge stopzetting van glucocorticoïdtherapie. De symptomen van dit syndroom zijn onder andere: anorexia, misselijkheid, overgeven, lethargie, hoofdpijn, koorts, gewrichtspijn, schilfering van de huid, myalgie, gewichtsverlies en/of hypotensie.

Glucocorticoïden kunnen het syndroom van Cushing veroorzaken of verergeren en daarom dienen glucocorticoïden te worden vermeden bij patiënten met de ziekte van Cushing.

Corticosteroiden hebben een versterkte werking bij patiënten met hypothyreoïdie. Bij patiënten met hyper- of hypothyreoïdie dient de instelling van de schildklierhormoonsubstitutie gecontroleerd te worden tijdens een behandeling met corticosteroiden.

Voeding en stofwisseling

Corticosteroiden, inclusief hydrocortison, kunnen de bloedglucose verhogen, reeds aanwezige diabetes verergeren en de kans op diabetes mellitus vergroten bij patiënten onder langdurige corticosteroidbehandeling.

Psychische effecten

Tijdens een glucocorticoïdtherapie kunnen psychische stoornissen optreden, variërend van euforie, slapeloosheid, labiel humeur, gewijzigde persoonlijkheid en ernstige depressie tot onmiskenbare psychotische verschijnselen. Ook kunnen bestaande emotionele instabiliteit en psychotische neigingen door glucocorticoïden worden verergerd.

Door het gebruik van systemische steroiden kunnen mogelijk ernstige psychische bijwerkingen optreden. Meestal treden de symptomen op binnen een aantal dagen of weken na het begin van de behandeling. De meeste bijwerkingen verdwijnen na dosisvermindering of -stopzetting, specifieke behandeling kan echter nodig zijn.

Psychologische effecten zijn gemeld na het stoppen van de behandeling met corticosteroiden, de frequentie is onbekend. Patiënten/verzorgers dienen aangemoedigd te worden medische

zorg te zoeken als zich psychologische symptomen ontwikkelen bij de patiënt, vooral als depressie of zelfmoordgedachten worden vermoed. Patiënten/verzorgers dienen bedacht te zijn op mogelijke psychische stoornissen die op kunnen treden tijdens of onmiddellijk na dosisvermindering/stopzetting van de behandeling met systemische steroïden.

Effecten op het zenuwstelsel

Corticosteroïden dienen behoedzaam te worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen met convulsies.

Corticosteroïden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie ook de rubriek betreffende myopathie, 'Effecten op het skeletspierstelsel').

Er zijn ernstige medische voorvallen gemeld in combinatie met de intrathecale/epidurale toedieningswijzen (zie rubriek 4.8).

Er is melding gemaakt van epidurale lipomatose bij patiënten die corticosteroïden nemen, meestal bij langdurig gebruik in hoge doses.

Oculaire effecten

In verband met het risico van corneaperforatie, dienen glucocorticoïden in geval van herpes simplex ocularis voorzichtig te worden aangewend. Regelmatige oogheelkundige controle is zeer gewenst.

Langdurig gebruik van corticosteroïden kan posterior subcapsulair cataract veroorzaken, evenals nucleair cataract (vooral bij kinderen), exophthalmus of verhoogde intraoculaire druk, wat kan leiden tot glaucoom met mogelijke beschadiging van de optische zenuwen. Ook kan de ontwikkeling van secundaire schimmel- en virale infecties aan het oog worden versterkt bij patiënten die glucocorticoïden krijgen toegediend.

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. 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 corticosteroïden. Centrale sereuze chorioretinopathie kan aanleiding geven tot retinaloslating.

Effecten op het hart

Door bijwerkingen van corticoïden op het cardiovasculaire systeem, zoals dyslipidemie en hypertensie, lopen behandelde patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren een verhoogd risico op aanvullende cardiovasculaire bijwerkingen in geval van hoge doses en langdurig gebruik. Extra controles voor risicopatiënten is aanbevolen.

Systemische corticosteroïden dienen behoedzaam, en alleen wanneer strikt noodzakelijk, te worden gebruikt in geval van congestief hartfalen.

Effecten op de bloedvaten

Trombose, waaronder veneuze trombo-embolie, is gemeld bij het gebruik van corticosteroïden (zie rubriek 4.8). Hierdoor dienen corticosteroïden voorzichtig te worden gebruikt door patiënten met of gepredisponeerd voor trombo-embolische aandoeningen.

Steroïden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hypertensie.

Effecten op het maagdarmsstelsel

Hoge doses corticosteroïden kunnen acute pancreatitis veroorzaken.

Glucocorticoidtherapie kan de symptomen van een (peptisch) ulcus maskeren, waardoor perforaties of bloedingen kunnen optreden zonder significante pijn. Glucocorticoidtherapie kan peritonitis of andere verschijnselen/symptomen gerelateerd aan maagdarmsstelselaandoeningen, zoals perforatie, obstructie of pancreatitis, maskeren. In combinatie met niet-steroidale anti-ontstekingsremmers (NSAID's) is het risico op het ontstaan van maagdarmlucera verhoogd.

Bij specifieke colitis ulcerosa dienen glucocorticoiden voorzichtig te worden aangewend, indien de mogelijkheid bestaat van dreigende perforatie, abces of andere pyogene infectie. Voorzichtigheid is ook geboden bij diverticulitis, recente intestinale anastomose of actief of latent ulcus pepticum.

Effecten op lever

Hydrocortison kan een versterkt effect hebben bij patiënten met een leveraandoening aangezien het metabolisme en de eliminatie van hydrocortison aanzienlijk verlaagd is bij deze patiënten. Een verlaging van de dosering dient overwogen te worden.

Effecten op het skeletspierstelsel

Acute myopathie is beschreven bij het gebruik van een hoge dosering glucocorticoiden, meestal bij patiënten met stoornissen in de neuromusculaire transmissie (bijvoorbeeld myasthenia gravis) of bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met anticholinergica, zoals neuromusculaire blokkers (bijvoorbeeld pancuronium). Het gaat hierbij om een gegeneraliseerde myopathie, waarbij oog- en ademhalingspijnen betrokken kunnen zijn en die kan resulteren in quadriparesis. Verhoging van de creatinekinaseconcentratie kan optreden. Verbetering of herstel van het klinische beeld kan nog weken tot jaren duren na het staken van de glucocorticoiden.

Osteoporose is een vaak voorkomende maar zelden als zodanig herkende bijwerking gerelateerd aan langdurig gebruik van hoge doses glucocorticoiden.

Nier- en urinewegaandoeningen

Corticosteroïden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Onderzoeken

Voorzichtigheid is geboden wanneer hydrocortison wordt toegediend aan patiënten met decompensatio cordis door het mineralocorticoïde effect van hydrocortison.

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

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Een multicenterstudie toonde een verhoogde mortaliteit na 2 weken en 6 maanden, na verwonding bij patiënten behandeld met methylprednisolonnatriumsuccinaat in vergelijking met placebo aan. Systemische corticosteroïden zijn niet geïndiceerd voor en mogen daarom niet worden toegediend ter behandeling van traumatisch hersenletsel. Een causaal verband met behandeling met methylprednisolonnatriumsuccinaat is niet vastgesteld.

Overige

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.

Er is melding gemaakt van feochromocytoomcrisis, die fataal kan zijn, na toediening van systemische corticosteroïden. Corticosteroïden mogen alleen worden toegediend aan patiënten met vermoedelijk of geïdentificeerd feochromocytoom na een adequate evaluatie van de risico's en voordelen.

Informatie over hulpstoffen

Solu-Cortef bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon of Act-O-Vial, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Pediatrische patiënten

Groeiremming kan optreden bij kinderen die gedurende lange tijd worden behandeld met glucocorticoïden in gespreide dagdosis. Alleen bij zeer ernstige indicaties is dit schema gerechtvaardigd.

Om groeiremming te voorkomen dient bij kinderen, meer nog dan bij volwassenen, te worden gestreefd naar een afwisselende dosering. De groei en ontwikkeling van zuigelingen/kleuters en kinderen die langdurig met corticosteroïden worden behandeld, dienen nauwlettend in de gaten te worden gehouden.

Langdurig met corticosteroïden behandelde zuigelingen en kinderen lopen extra risico op verhoogde intracraniale druk.

Hoge doses corticosteroïden kunnen pancreatitis veroorzaken bij kinderen.

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.

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) (zie rubriek 5.2).

CYP3A4-REMMERS – kunnen de leverklaring verlagen en de plasmaconcentratie van hydrocortison verhogen. Bij gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, claritromycine en grapefruitsap) kan het nodig zijn om de dosis hydrocortison te verlagen om steroidtoxiciteit te voorkomen.

CYP3A4-INDUCTOREN – kunnen de leverklaring verhogen en de plasmaconcentratie van hydrocortison verlagen. Bij gelijktijdige toediening van een CYP3A4-inductor (bijvoorbeeld rifampine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne) kan het nodig zijn om de dosis hydrocortison te verhogen om het gewenste resultaat te bereiken.

CYP3A4-SUBSTRATEN – Bij gelijktijdige toediening van een ander CYP3A4-substraat kan de leverklaring van hydrocortison worden beïnvloed, met de nodige overeenkomstige

dosisaanpassing als gevolg. Mogelijk treden bijwerkingen van ieder afzonderlijk geneesmiddel eerder op bij gelijktijdige toediening.

NIET DOOR CYP3A4 VEROORZAAKTE BIJWERKINGEN – Andere interacties en bijwerkingen die optreden met hydrocortison staan beschreven in Tabel 1 hieronder.

In Tabel 1 staan de meest voorkomende en/of klinisch belangrijkste interacties of bijwerkingen met hydrocortison.

Tabel 1. Belangrijke interacties/bijwerkingen van geneesmiddelen of stoffen met hydrocortison

Geneesmiddelklasse of -type - GENEESMIDDEL of STOF	Interactie/Bijwerking
Antibacterieel - ISONIAZIDE	CYP3A4-REMMER
Antibiotica, Antituberculose - RIFAMPINE	CYP3A4-INDUCTOR
Anticoagulantia (oraal)	De invloed van corticosteroiden op orale anticoagulantia varieert. Er is melding geweest van zowel versterkte als verminderde werking van anticoagulantia bij gelijktijdig gebruik met corticosteroiden. Voor een goede anticoagulerende werking is het dan ook nodig dat de mate van coagulatie steeds goed wordt gecontroleerd.
Anticonvulsiva - CARBAMAZEPINE	CYP3A4-INDUCTOR (en SUBSTRAAT)
Anticonvulsiva - FENOBARBITAL - FENYTOÏNE	CYP3A4-INDUCTOREN
Anticholinergica - NEUROMUSCULAIRE BLOKKERS	Corticosteroiden kunnen invloed hebben op de werking van anticholinergica. 1) Er is melding geweest van een acute myopathie bij gelijktijdig gebruik van hoge doses corticosteroiden en anticholinergica, zoals neuromusculaire blokkers (zie voor meer informatie rubriek 4.4). 2) Er is melding geweest van een antagonistisch effect van de neuromusculair blokkerende werking van pancuronium en vecuronium bij patiënten die corticosteroiden gebruiken. Deze interactie kan zich voordoen met alle competitieve neuromusculaire blokkers.
Anticholinesterasen	Steroiden kunnen de effecten van anticholinesterasen bij myasthenia gravis verminderen.
Antidiabetica	Omdat corticosteroiden de bloedglucoseconcentraties kunnen verhogen, is dosisaanpassing van antidiabetische middelen wellicht noodzakelijk.
Anti-emetica - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4-REMMERS (en SUBSTRATEN)
Antifungaal - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	CYP3A4-REMMERS (en SUBSTRATEN)

Geneesmiddelklasse of -type - GENEESMIDDEL of STOF	Interactie/Bijwerking
Antiviraal - HIV- PROTEASEREMMERS	CYP3A4-REMMERS (en SUBSTRATEN) 1) Proteaseremmers, zoals indinavir en ritonavir, kunnen de plasmaconcentraties van corticosteroiden verhogen. 2) Corticosteroiden kunnen het metabolisme van hiv-proteaseremmers induceren, resulterend in verlaagde plasmaconcentraties.
Farmacokinetische versterker - COBICISTAT	CYP3A4-REMMERS
Aromataseremmers - AMINOGLUTETHIMIDE	Aminoglutethimide geïnduceerde bijniersuppressie kan de endocriene veranderingen, die door langdurige glucocorticoïdtherapie worden veroorzaakt, verergeren.
Calciumkanaalblokker - DILTIAZEM	CYP3A4-REMMER (en SUBSTRAAT)
Hartglycosiden - DIGOXINE	Gelijktijdig gebruik van corticosteroiden met hartglycosiden kan de kans versterken op aritmieën of digitalistoxiciteit geassocieerd met hypokaliëmie. Bij alle patiënten die deze geneesmiddelen gelijktijdig gebruiken, dienen de bepalingen van de serumelektrolyten nauwlettend te worden gecontroleerd, vooral de kaliumspiegels.
Oestrogenen (inclusief 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.
- GRAPEFRUITSAP	CYP3A4-REMMER
Immunosuppressivum - CICLOSPORINE	CYP3A4-REMMER (en SUBSTRAAT) Gelijktijdig gebruik kan leiden tot verhoogde activiteit van zowel ciclosporine als corticosteroiden. Convulsies zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik.
Immunosuppressivum - CYCLOFOSFAMIDE - TACROLIMUS	CYP3A4-SUBSTRATEN
Macrolide antibiotica - CLARITROMYCINE - ERYTROMYCINE	CYP3A4-REMMERS (en SUBSTRATEN)
Macrolide antibiotica - TROLEANDOMYCINE	CYP3A4-REMMER
NSAID's (niet-steroidale anti-ontstekingsremmers) - hoge dosis ASPIRINE (acetylsalicylzuur)	1) Een verhoogde incidentie van bloedingen en ulceratie in het maagdarmsstelsel is mogelijk bij gelijktijdig toediening van corticosteroiden en NSAID's. 2) Corticosteroiden kunnen de klaring van hoge doses aspirine verhogen, hetgeen kan leiden tot verlaagde salicylaat-plasmaspiegels. Staken van behandeling met corticosteroiden kan leiden tot verhoogde salicylaat-plasmaspiegels en een verhoogd risico op salicylaattoxiciteit.

Geneesmiddelklasse of -type - GENEESMIDDEL of STOF	Interactie/Bijwerking
Kaliumverlagende middelen	Bij gelijktijdige toediening van corticosteroiden en kaliumverlagende middelen (zoals diuretica) dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van hypokaliëmie. Er is ook een verhoogd risico op hypokaliëmie bij gelijktijdig gebruik van corticosteroiden en amfotericine B, xanthines of beta-2-agonisten. Er zijn meldingen dat gelijktijdig gebruik van amphotericine B en hydrocortison gevolgd werd door vergroting van het hart en congestief hartfalen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Solu-Cortef in zwangere vrouwen. In dierproeven is teratogeniteit, in de vorm van gespleten gehemelte, waargenomen. Vooral de muis bleek hiervoor gevoelig te zijn. De relevantie voor de zwangerschap bij de mens is echter gering. Solu-Cortef kan gebruikt worden op strikte indicatie. Chronisch gebruik van hogere doses dient zoveel mogelijk te worden vermeden gezien het risico op bijnierschorsinsufficiëntie bij de neonati.

Borstvoeding

Corticosteroiden worden in de moedermelk uitgescheiden; daarom dient Solu-Cortef alleen tijdens borstvoeding gebruikt te worden na zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen voor de moeder en het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen bewijzen dat corticosteroiden de vruchtbaarheid nadelig beïnvloeden (zie rubriek 5.3).

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

Men dient rekening te houden met de mogelijke bijwerkingen van dit geneesmiddel zoals visusstoornissen, spierzwakte, stemmingsveranderingen (euforie en depressies) en convulsies die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld met de gecontra-indiceerde intrathecale/epidurale toedieningswijzen: arachnoïditis, functionele gastro-intestinale aandoening/blasdisfunctie, hoofdpijn, meningitis, paraparese/paraplegie, convulsies, zintuiglijke stoornissen. De frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend.

De volgende bijwerkingen werden gezien bij parenterale corticosteroidtherapie. De opname ervan in dit overzicht betekent niet dat deze specifieke bijwerking is gezien bij het gebruik van hydrocortison. De frequentie van de onderstaande bijwerkingen kan niet worden bepaald met de beschikbare data en is in de tabel vermeld als niet bekend.

Behandeling met glucocorticoïden kan, zelfs in geval van lage doses, aanleiding geven tot de volgende bijwerkingen:

Overzicht van bijwerkingen	
Systeem/orgaanklasse	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Opportunistische infectie, infectie gemaskeerd, infectie (activatie van infectie, inclusief reactivatie van tuberculose)
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	Kaposi-sarcoom, feochromocytoomcrisis
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Leukocytose
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Geneesmiddelenovergevoeligheid, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Cushing-syndroom, hypothalamus-hypofyse-bijnieras onderdrukking, steroïdenontwenningssyndroom
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Metabole acidose, natriumretentie, vochtretentie, hypokaliëmie, alkalose, dyslipidemie, glucosetolerantie verlaagd; insulinebehoefte verhoogd (of orale bloedsuikerverlagende middelen bij diabetici), lipomatose, gestimuleerde eetlust
<i>Psychische stoornissen</i>	Affectieve stoornis (waaronder depressie, euforische stemming, affectlabiliteit, drugsafhankelijkheid, zelfmoordgedachten), psychotische stoornis (waaronder manie, wanen, hallucinaties en schizofrenie), psychische stoornissen, persoonlijkheidsverandering, verwarde toestand, angst, stemmingswisselingen, abnormaal gedrag, insomnia, prikkelbaarheid, verergering van reeds bestaand psychotisch gedrag
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Epidurale lipomatose, verhoogde intracraniale druk, benigne intracraniale hypertensie, convulsies, amnesie, cognitieve stoornis, duizeligheid, hoofdpijn
<i>Oogaandoeningen</i>	Chorioretinopathie, cataract, glaucoom, exoftalmie, wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	Vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>	Congestief hartfalen (bij gepredisponeerde patiënten)
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Trombose, hypertensie, hypotensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Longembolie, gasping-syndroom, hik
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Ulcus pepticum (met mogelijke perforatie en bloeding), darmperforatie, maagbloeding, pancreatitis, oesofagitis, opgezette buik, buikpijn, diarree, dyspepsie, misselijkheid
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Angio-oedeem, hirsutisme, petechiae, ecchymose, huidatrofie, erytheem, hyperhidrose, huidstriae, huiduitslag, pruritus, urticaria, acne
<i>Skeletspierstelsel- en</i>	Spierzwakte, myalgie, myopathie, spieratrofie,

Overzicht van bijwerkingen	
Systeem/orgaanklasse	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<i>bindweefselaandoeningen</i>	osteoporose, osteonecrose, pathologische fractuur, neuropathische artropathie, artralgie, groeivertraging, ruggenmergcompressiebreuk, peesbreuk
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	Onregelmatige menstruatie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Afgenomen genezing, perifeer oedeem, vermoeidheid, malaise, injectieplaatsreactie
<i>Onderzoeken</i>	Intraoculaire druk verhoogd, koolhydraat tolerantie afgenomen, bloed kalium verlaagd, urine calcium verhoogd, alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, bloed alkalische fosfatase verhoogd, bloed ureum verhoogd, onderdrukking van reacties op huidtests, gewicht verhoogd

Pediatrische patiënten

Infecties, die ernstiger of zelfs fataal verloop hebben bij gelijktijdig gebruik van glucocorticosteroiden (bijvoorbeeld waterpokken of mazelen), komen vaker voor bij kinderen dan bij volwassenen.

De groei kan worden onderdrukt bij langdurige glucocorticoïdbehandeling (zie rubriek 4.4).

Hypertrofische cardiomyopathie bij te vroeg geboren baby's (frequentie niet bekend)

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen klinisch syndroom van acute overdosering met corticosteroiden.

Herhaalde frequente doses (dagelijks of verscheidene keren per week) gedurende lange tijd kunnen Cushing syndroom tot gevolg hebben.

In geval van overdosering is er geen specifiek tegengif beschikbaar; de behandeling zal ondersteunend en symptomatisch zijn.

Hydrocortison is dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Corticosteroiden voor systemisch gebruik, enkelvoudig; glucocorticoiden, ATC-code: H02AB09

Glucocorticoiden, natuurlijke en synthetische, zijn bijnierschorssteroiden. Natuurlijke glucocorticoiden (hydrocortison en cortison), die ook de eigenschap hebben om zout vast te houden, worden gebruikt als substitutietherapie bij toestanden met bijnierschorsdeficiëntie.

Hydrocortisonnatriumsuccinaat heeft dezelfde metabole en ontstekingsremmende 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 rechtstreekse intraveneuze toediening van hoge doses hydrocortison in een klein volume oplosmiddel mogelijk, en is bijzonder nuttig wanneer er snel hoge bloedspiegels van hydrocortison nodig zijn. Na intraveneuze injectie van hydrocortisonnatriumsuccinaat worden aantoonbare effecten binnen één uur duidelijk en deze effecten blijven een variabele periode aanhouden.

De relatieve potentie van methylprednisolonnatriumsuccinaat en hydrocortisonnatriumsuccinaat, zoals aangegeven door de verlaging van de eosinofielentelling, is na intraveneuze toediening 5:1. Dit is consistent met de relatieve orale potentie van methylprednisolon en hydrocortison.

Tabel 2. Relatieve potenties en equivalente doses van gangbare corticosteroiden

Corticosteroid	Relatieve ontstekingsremmende werking	Relatieve mineralocorticoidewerking	Equivalente dosis (mg)	Plasma-halfwaardetijd (minuten)
Cortison	0,8	0,8	25	30
Hydrocortison	1,0	1,0	20	90
Prednison	4,0	0,8	5	60
Prednisolon	4,0	0,8	5	200
Triamcinolon	5,0	0,0	4,0	300
Methylprednisolon	5,0	0,0	4,0	180
Betamethason	25,0	0,0	0,75	100-300
Dexamethason	25-30	0,0	0,75	100-300
Fludrocortison	10	125	-	200

Glucocorticoiden diffunderen door de celmembranen en vormen complexen met specifieke cytoplasmatische receptoren. Deze complexen dringen dan door tot de celkern, binden zich met DNA (chromatine) en stimuleren de transcriptie van boodschapper-RNA en de hierop volgende proteïnesynthese van verschillende enzymen die uiteindelijk verantwoordelijk zouden zijn voor de effecten die na systemisch gebruik van glucocorticoiden worden waargenomen. Glucocorticoiden beïnvloeden het metabolisme van de meeste weefsels, zoals synthese van specifieke leverenzymen, remming van glucose opname en verhoogde afbraak van proteïnen, ribonucleïnezuur (RNA) en desoxyribonucleïnezuur (DNA). Daarnaast wijzigen ze de immuunrespons van het lichaam op diverse prikkels.

De maximale farmacologische werkzaamheid van glucocorticoiden wordt later bereikt dan de piekserumspiegels. Dit lijkt erop te wijzen dat de meeste effecten van deze farmaca niet op rechtstreekse medicamenteuze werking berusten maar wel op een wijziging van de enzymwerkzaamheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van hydrocortison bij gezonde mannelijke proefpersonen liet een non-lineaire kinetiek zien wanneer een enkelvoudige intraveneuze dosis hydrocortisonnatriumsuccinaat hoger dan 20 mg werd toegediend, en de bijbehorende farmacokinetische parameters van hydrocortison worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3. Gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters van hydrocortison na enkelvoudige intraveneuze doses

Dosis (mg)	Gezonde mannelijke volwassenen (21-29 jaar; N = 6)			
	5	10	20	40
Totale blootstelling (AUC _{0-∞} ; ng·u/ml)	410 (80)	790 (100)	1.480 (310)	2290 (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)

AUC_{0-∞} = oppervlakte onder de curve van tijdstip nul tot oneindig.

Absorptie

Na toediening van enkelvoudige intraveneuze doses van 5, 10, 20 en 40 mg hydrocortisonnatriumsuccinaat bij gezonde mannelijke proefpersonen, bedroegen de gemiddelde piekwaarden die 10 minuten na de toediening werden verkregen 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 3). Hydrocortison bindt aan het glycoproteïne transcortine (d.w.z. corticosteroidenbindende globuline) en albumine. De plasma-eiwitbinding van hydrocortison bij mensen bedraagt ongeveer 92%.

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

De eliminatie van de toegediende dosis is bijna volledig binnen 12 uur. Wanneer hydrocortisonnatriumsuccinaat intramusculair wordt toegediend, wordt het uitgescheiden in een patroon dat vergelijkbaar is met het patroon dat wordt waargenomen na intraveneuze injectie.

Farmacokinetiek in speciale patiëntengroepen

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Literatuurdata ondersteunen dat hydrocortison een versterkt effect heeft bij patiënten met een leveraandoening aangezien het metabolisme en de eliminatie van hydrocortison aanzienlijk verlaagd is bij deze patiënten. Een verlaging van de dosering dient overwogen te worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutagenese/carcinogeniteit

Hydrocortison is negatief in de bacteriële mutageniciteit test. Hydrocortison induceerde 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 durend carcinogeniciteits-onderzoek de incidenties van tumoren niet verhoogde.

Reproductietoxiciteit:

Van corticosteroiden is aangetoond dat ze de vruchtbaarheid verminderen wanneer ze worden toegediend aan ratten.

Van corticosteroiden is aangetoond dat ze in meerdere diersoorten teratogeen zijn wanneer gegeven in doses die equivalent zijn aan de dosis voor mensen. In reproductieonderzoeken bij dieren is aangetoond dat glucocorticoiden de incidentie van misvormingen (gespleten verhemelte, skeletmisvormingen), embryo foetale letaliteit, en intra-uteriene groeivertraging verhoogt. Met hydrocortison werd een gespleten verhemelte waargenomen bij muizen en hamsters.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Solu-Cortef, flacon met poeder voor injectievloeistof: mononatriumfosfaatmonohydraat, watervrij dinatriumfosfaat

Solu-Cortef, Act-O-Vial:

1. mononatriumfosfaatmonohydraat, watervrij dinatriumfosfaat
2. water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Solu-Cortef, flacon poeder voor injectievloeistof is 5 jaar houdbaar.

Solu-Cortef, Act-O-Vial is 3 jaar houdbaar.

Oplossingen gereconstitueerd met water voor injectie zonder conserveermiddel, dienen zo snel mogelijk te worden gebruikt om de steriliteit van de oplossing te behouden.

Alleen heldere oplossingen gebruiken.

De door verdunning verkregen infuusoplossingen zijn gedurende ten minste 4 uur stabiel.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Solu-Cortef, poeder voor injectievloeistof, 100 mg:

verpakkingen met 10 kleurloze, glazen 2 ml flacons met butylrubberen stop.

Solu-Cortef, poeder voor injectievloeistof, 100 mg + oplosmiddel:

verpakkingen met 1 glazen 2 ml tweekamercompartiment flacons (Act-O-Vial) met butylrubberen afscheiding.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de oplossingen

Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel onderzocht te worden op eventuele aanwezigheid van partikels en verkleuring.

Gebruiksaanwijzing

Flacon:

Onder aseptische voorwaarden 2 ml water voor injectie toevoegen aan de vial met steriel poeder.

Act-O-Vial:

1. De plastic dop indrukken om het solvent in het onderste deel van de flacon te brengen.
2. Zwenken totdat de poeder volledig is opgelost.
3. Het beschermende plastic schijfje in het centrum van de plastic dop verwijderen ...
4. De rubberstop ontsmetten.

Opmerking: stappen 1 tot 4 moeten worden uitgevoerd alvorens over te gaan tot de toediening.

5. De injectienaald in het centrum door de stop prikken tot de tip net zichtbaar is aan de onderkant.
6. De vial omkeren en de vereiste dosis optrekken.

Intraveneuze of intramusculaire injectie:

De oplossing bereiden zoals hierboven beschreven. Voor intraveneuze of intramusculaire injectie is geen verdere verdunning nodig.

Intraveneuze infusie:

Eerst de oplossing bereiden zoals hierboven beschreven. De 100 mg oplossing mag dan worden toegevoegd aan 100 tot 1000 ml van één van de volgende oplossingen:

- waterige 5 % glucose-oplossing
- 0,9 % natriumchloride-oplossing.

Indien de patiënt op een natriumdiet staat, kan de 5 % glucose-oplossing gebruikt worden. 500 mg en 1000 mg oplossingen kunnen bijvoorbeeld worden bereid door meerdere 100 mg vials te gebruiken. Een 500 mg oplossing mag worden toegevoegd aan 500 tot 1000 ml en een 1000 mg oplossing aan 1000 ml van dezelfde verdunningsmiddelen. In het geval dat 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 resulterende oplossingen zijn gedurende ten minste 4 uur stabiel en mogen zowel direct als door middel van intraveneus piggy-back worden toegediend.

De pH van de gereconstitueerde oplossing, bereid als hierboven beschreven, ligt tussen 7 en 8. De osmolaire waarde bedraagt 0,36 osmolair voor de 100 mg Act-O-Vial (0,28 osmolair = isotone zoutoplossing).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

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

Solu-Cortef, poeder voor injectievloeistof, 100 mg is in het register ingeschreven onder RVG 00608.

Solu-Cortef, poeder voor injectievloeistof, 100 mg + oplosmiddel "Act-O-Vial" is in het register ingeschreven onder RVG 14871.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 1990

Datum van laatste verlenging: 20 mei 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 19 oktober 2020