
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydrocortison Tiofarma 1 mg, filmomhulde tabletten
Hydrocortison Tiofarma 2 mg, filmomhulde tabletten
Hydrocortison Tiofarma 5 mg, filmomhulde tabletten
Hydrocortison Tiofarma 10 mg, filmomhulde tabletten
Hydrocortison Tiofarma 20 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Hydrocortison Tiofarma 1 mg bevat 1 mg hydrocortison
Elke tablet Hydrocortison Tiofarma 2 mg bevat 2 mg hydrocortison
Elke tablet Hydrocortison Tiofarma 5 mg bevat 5 mg hydrocortison
Elke tablet Hydrocortison Tiofarma 10 mg bevat 10 mg hydrocortison
Elke tablet Hydrocortison Tiofarma 20 mg bevat 20 mg hydrocortison

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet Hydrocortison Tiofarma 1 mg bevat 22 mg lactose monohydraat
Elke tablet Hydrocortison Tiofarma 2 mg bevat 44 mg lactose monohydraat
Elke tablet Hydrocortison Tiofarma 5 mg bevat 109 mg lactose monohydraat
Elke tablet Hydrocortison Tiofarma 10 mg bevat 218 mg lactose monohydraat
Elke tablet Hydrocortison Tiofarma 20 mg bevat 435 mg lactose monohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Hydrocortison Tiofarma 1 mg tabletten zijn rond en biconvex ca. 3,5 mm en wit of gebroken wit.
Hydrocortison Tiofarma 2 mg tabletten zijn rond en biconvex ca. 4,5 mm en geel.
Hydrocortison Tiofarma 5 mg tabletten zijn rond en biconvex ca. 7 mm en oranje.
Hydrocortison Tiofarma 10 mg tabletten zijn rond en biconvex ca. 8 mm en rood.
Hydrocortison Tiofarma 20 mg tabletten zijn rond en biconvex ca. 11 mm en bruin.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hydrocortison Tiofarma is geïndiceerd als substitutietherapie voor:

- Adrenocorticale insufficiëntie bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (<18 jaar) en volwassenen

-
- Congenitale adrenale hyperplasie (CAH) bij zuigelingen, kinderen, adolescenten (<18 jaar) en volwassenen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis moet individueel worden aangepast op basis van de reactie van de individuele patiënt. De laagst mogelijke dosering moet worden gebruikt.

De klinische respons moet worden gemonitord en patiënten moeten nauwkeurig worden geobserveerd op tekenen die dosisaanpassing noodzakelijk maken, waaronder veranderingen in de klinische status als gevolg van remissies of exacerbaties van de ziekte, de individuele respons op het geneesmiddel en het effect van stress (bijvoorbeeld een operatieve ingreep, infectie of trauma).

Bij stress kan het noodzakelijk zijn de dosis tijdelijk te verhogen.

Substitutietherapie

Hydrocortison Tiofarma wordt gegeven als substitutietherapie bij orale toediening, afhankelijk van de klinische situatie, in een dosis die moet worden getitreerd op basis van de individuele klinische respons.

De eerste dosis 's morgens dient hoger te zijn dan de laatste dosis, om het normale dagritme van cortisolafscheiding te simuleren. In het geval van 2 doses wordt deze over het algemeen verdeeld over 2/3 in de ochtend en 1/3 in de avond. In het geval van 3 doses is de ochtenddosis in het algemeen 2 maal zo hoog als de middag- en avonddosis.

De aanbevolen doseringen zijn:

Volwassenen

De aanbevolen dosering is 15 tot 25 mg per dag in twee tot drie doses.

Bij patiënten waarbij de endogene cortisolproductie nog enigszins aanwezig is, kan een lagere dosis voldoende zijn.

Pediatrische patiënten (zuigelingen, kinderen en adolescenten)

De aanbevolen dosering is 8-10 mg/m²/dag voor patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie en 10-15 mg/m²/dag bij patiënten met CAH, doorgaans verdeeld over drie tot vier doses.

Bij patiënten waarbij de endogene cortisolproductie nog enigszins aanwezig is, kan een lagere dosis voldoende zijn.

Wanneer een langdurige behandeling wordt stopgezet, dient de dosis in een periode van weken of maanden geleidelijk te worden afgebouwd, afhankelijk van de dosering en duur van therapie.

Gebruik bij bijkomende ziekte

Wanneer er sprake is van bijkomende ziekte moet men goed letten op symptomen van acute bijnierschorsinsufficiëntie die zich kan ontwikkelen.

In ernstige omstandigheden moet de dosis onmiddellijk worden verhoogd en moet de orale

toediening van hydrocortison worden vervangen door parenterale, bij voorkeur intraveneuze behandeling. Intraveneuze toediening van hydrocortison wordt gepast geacht tijdens voorbijgaande ziekteperiodes. Hieronder vallen ernstige infecties, in het bijzonder gastro-enteritis die gepaard gaat met braken en/of diarree, hoge koorts ongeacht de oorzaak, of zware lichamelijke stress, zoals ernstige ongelukken of operatieve ingrepen onder volledige narcose. Wanneer parenterale hydrocortison nodig is, moet de patiënt behandeld worden op een locatie met reanimatiefaciliteiten voor het geval zich een bijniercrisis voordoet.

In minder ernstige omstandigheden waarbij intraveneuze toediening van hydrocortison niet nodig is, bijvoorbeeld milde infecties, koorts ongeacht de oorzaak en stressvolle omstandigheden zoals kleine chirurgische procedures, moet de normale orale dagelijkse vervangingsdosis tijdelijk worden verhoogd; de totale dagelijkse dosis dient te worden verhoogd door de gebruikelijke dosis te verdubbelen of verdrievoudigen. Zodra de bijkomende ziekteperiode voorbij is, kunnen de patiënten terugkeren naar de normale onderhoudsdosis.

Speciale populatie

Ouderen

In het geval van een leeftijd-gerelateerd laag lichaamsgewicht wordt aanbevolen de klinische respons te monitoren en kan een bijstelling van de dosis naar een lagere dosis nodig zijn.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie. Ter controle van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt monitoring van de klinische respons aanbevolen en kan dosisaanpassing nodig zijn.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een milde tot matige vermindering van de leverfunctie. Bij ernstige leverinsufficiëntie neemt de functionele levermassa af en daarmee het vermogen om hydrocortison te verwerken. Daarom wordt monitoring van de klinische respons aanbevolen en kan dosisaanpassing nodig zijn.

Wijze van toediening

Patiënten dienen Hydrocortison Tiofarma oraal in te nemen met een glas water. Bij voorkeur de filmomhulde tabletten zonder voedsel innemen.

Voor kinderen die moeite hebben met het doorslikken van tabletten zijn er geschiktere formuleringen beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens therapie met hydrocortison is het nodig de behandeling nauwgezet aan te passen aan de individuele patiënt, inclusief controles van gewicht, bloeddruk en elektrolyten. De laagst mogelijke dosering van corticosteroïden dient te worden gebruikt en wanneer verlaging van

de dosering mogelijk is, dient de verlaging geleidelijk te zijn (zie rubriek 4.2).

Patiënten wordt aangeraden om een kaart bij zich te dragen waarin de details van hun behandeling met corticosteroiden staan vermeld. Ook is het raadzaam de behandeling, de effecten hiervan, en de te nemen voorzorgsmaatregelen met naasten te bespreken.

De behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie en CAH rechtvaardigt vaak de toevoeging van mineralcorticosteroiden.

Acute bijnierschorsinsufficiëntie (Addisoncrisis)

Acute bijnierschorsinsufficiëntie kan ontstaan bij patiënten die bekend zijn met bijnierschorsinsufficiëntie bij wie de dagelijkse dosering niet volstaat of die zich in omstandigheden met een verhoogde behoefte aan cortisol bevinden. Bij patiënten met acute bijnierschorsinsufficiëntie kan een bijniercrisis ontstaan. Daarom dienen patiënten ingelicht te worden over de verschijnselen en symptomen van acute bijnierschorsinsufficiëntie en/of bijniercrisis en moeten zij onmiddellijk medische hulp inroepen. Bij plotselinge stopzetting van de behandeling met hydrocortison bestaat het risico op een bijniercrisis en overlijden.

Bij een bijniercrisis moet parenterale, bij voorkeur intraveneuze toediening van hydrocortison in hoge doses, samen met natriumchlorideoplossing voor infusie 9 mg/ml (0,9%) worden toegepast volgens de huidige behandelingsrichtlijnen

Bijkomende infecties

Corticosteroiden kunnen bepaalde symptomen van een infectie maskeren en tijdens het gebruik ervan kunnen nieuwe infecties optreden. Infecties zouden niet waarschijnlijker moeten zijn bij een vervangende dosis hydrocortison, maar alle infecties moeten serieus worden behandeld en de stressdosering van steroiden moet vroegtijdig worden gestart (zie rubriek 4.2).

Bij voorbijgaande ziekten zoals geringe infecties, koorts ongeacht de oorzaak, stressvolle omstandigheden zoals kleine chirurgische procedures, moet de dagelijkse vervangingsdosis tijdelijk worden verhoogd (zie rubriek 4.2, 'Gebruik bij bijkomende ziekte'). De patiënt moet zorgvuldig worden geïnformeerd hoe hij/zij in deze omstandigheden moet handelen, en moet ook worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp te zoeken als zich een acute verslechtering voordoet; vooral in het geval van gastro-enteritis, braken en/of diarree die leiden tot zowel vocht- en zoutverlies als tot ontoereikende absorptie van oraal hydrocortison.

Patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie lopen bij een infectie een risico op een levensbedreigende bijniercrisis; daarom moet er een sterk klinisch vermoeden bestaan met betrekking tot de infectie en moet in een vroeg stadium advies worden ingewonnen bij een specialist.

Bij patiënten bij wie de bijnierschorsinsufficiëntie samenvalt met retrovirale infectie, zoals hiv, moet de dosis zorgvuldig worden aangepast als gevolg van mogelijke interacties met antiretrovirale geneesmiddelen en een verhoogde hydrocortison dosis als gevolg van de infectie.

Uit wetenschappelijke verslagen is niet gebleken dat hydrocortison immunosuppressieve effecten zou hebben bij doses die zijn gebruikt voor vervangingstherapie bij patiënten met

bijnierschorsinsufficiëntie. Daarom is er geen reden om aan te nemen dat vervangingsdoses van hydrocortison een systemische infectie of de gevolgen van zo'n infectie zullen verergeren.

Immunisatie

Behandelingsschema's voor corticosteroïden voor patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie veroorzaken geen immunosuppressie en zijn dus geen contra-indicaties voor toediening van levende vaccins.

Bijwerkingen van substitutietherapie met corticosteroïden

De meeste bijwerkingen van corticosteroïden staan in verband met de dosis en de blootstellingsduur. Bijwerkingen zijn daarom minder waarschijnlijk wanneer corticosteroïden als substitutietherapie worden gebruikt.

Gebruik van hogere doses hydrocortison dan normaal

Hoge (supra-fysiologische) doseringen hydrocortison kunnen een verhoging van de bloeddruk, zout- en waterretentie en verhoogde uitscheiding van kalium veroorzaken.

Ouderdom en een lage body mass index zijn bekende risicofactoren voor vaak voorkomende bijwerkingen van farmacologische doses glucocorticoïden zoals osteoporose, dunner worden van de huid, diabetes mellitus, hypertensie en verhoogde gevoeligheid voor infecties.

Alle glucocorticoïden verhogen de calciumexcretie en verlagen de snelheid van botremodellering. Er is gebleken dat patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie die voor lange tijd een vervangingstherapie met glucocorticoïden kregen, een verminderde botmineraaldichtheid hadden.

Langdurig gebruik van hoge doses glucocorticoïden kan posterieure subcapsulaire cataracten en glaucoom met mogelijke beschadiging van de oogzenuwen veroorzaken. Zulke effecten zijn niet gerapporteerd bij patiënten die vervangingstherapie met glucocorticoïden kregen in doses die worden voorgeschreven bij bijnierschorsinsufficiëntie.

Psychische bijwerkingen kunnen voorkomen bij gebruik van systemische glucocorticoïden. Dit kan optreden aan het begin van de behandeling en tijdens periodes van dosisaanpassing. De risico's kunnen groter zijn wanneer hoge doses worden gegeven. De meeste bijwerkingen verdwijnen vanzelf na verlaging van de dosis, hoewel specifieke behandeling nodig kan zijn.

Feochromocytoomcrisis, wat dodelijk kan zijn, is gemeld na toediening van systemische corticosteroïden. Corticosteroïden mogen enkel worden toegediend bij patiënten bij wie feochromocytoom wordt vermoed of is bevestigd na een passende baten/risico-evaluatie.

Schildklierfunctie

Patiënten met een bijnierschorsinsufficiëntie moeten worden gemonitord ten aanzien van een mogelijke verstoring van de schildklierfunctie, omdat zowel hypo- als hyperthyreoïdie de blootstelling aan toegediend hydrocortison merkbaar kan beïnvloeden.

Insulineresistentie

Glucocorticoïden kunnen de insulineresistentie verhogen. De instelling van patiënten met diabetes mellitus dient daarom gemonitord te worden. Patiënten met subklinische diabetes

mellitus kunnen een klinische diabetes mellitus ontwikkelen. Een mogelijk hogere behoefte aan insuline of orale antidiabetica dient bij diabetes overwogen te worden.

Visusstoornissen

Visusstoornissen kunnen 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.

Regelmatige oogheelkundige controle op geslotenkamerhoekglaucoom en glaucoom is zeer gewenst, met name tijdens de instellingsfase van de behandeling.

Thyreotoxische periodieke paralyse (TPP)

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.

Pediatrische patiënten

Corticosteroiden kunnen groeiachterstand in de vroege kinderjaren, jeugd en adolescentie veroorzaken; dit kan onomkeerbaar zijn. De behandeling dient te worden beperkt tot de minimale dosering om suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras en groeiachterstand te minimaliseren. De groei en ontwikkeling van zuigelingen en kinderen die langdurige corticosteroidtherapie ondergaan, dienen zorgvuldig gemonitord te worden.

De botmineraaldichtheid kan bij kinderen worden beïnvloed als hogere doses vervangende steroiden worden gebruikt. De laagste geschikte dosis steroiden, afhankelijk van de reactie van de individuele patiënt, moet worden gebruikt.

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

Hulpstoffen

Hydrocortison Tiofarma bevat lactose.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Hydrocortison Tiofarma bevat natrium.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De hierna vermelde interacties van hydrocortison zijn gerapporteerd na therapeutische doses glucocorticoiden.

Krachtige CYP3A4-induceerders zoals fenytoïne, rifabutine, carbamazepine, oxcarbazepine, barbituraten (inclusief fenobarbital en primidon), rifampicine, sint-janskruid, en minder krachtige induceerders zoals de antiretrovirale geneesmiddelen efavirenz en nevirapine kunnen de metabolische klaring van hydrocortison versterken, de terminale halfwaardetijd verlagen en zo de in de bloedcirculatie aanwezige cortisolniveaus verlagen en de cortisolfluctuaties versterken (als gevolg van de kortere terminale halfwaardetijd). Hierdoor kan het nodig zijn de hydrocortisondosis bij te stellen.

Krachtige CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, telithromycine, claritromycine, ritonavir, grapefruitsap en drop kunnen het metabolisme van hydrocortison remmen, en op die manier de bloedspiegels verhogen. Bij een langdurige profylactische behandeling met een van de antibiotica moet een bijstelling van de hydrocortisondosis worden overwogen.

Het effect van corticosteroïden kan gedurende 3-4 dagen verminderd zijn na behandeling met mifepriston.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Hydrocortison Tiofarma kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Er zijn geen aanwijzingen dat vervangingstherapie met hydrocortison bij zwangere vrouwen met bijnierschorsinsufficiëntie geassocieerd is met nadelige gevolgen voor de moeder en/of de foetus. Een onbehandelde bijnierschorsinsufficiëntie tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een slecht resultaat voor zowel de moeder als de foetus. Het is daarom belangrijk om de behandeling tijdens de zwangerschap voort te zetten.

Onderzoeken naar de voortplanting bij dieren hebben aangetoond dat glucocorticoiden foetale afwijkingen en reproductietoxiciteit kunnen veroorzaken, zie rubriek 5.3.

De dosis hydrocortison moet tijdens de zwangerschap zorgvuldig worden gemonitord bij vrouwen met bijnierschorsinsufficiëntie. Het is raadzaam de dosis in overeenstemming te brengen met de individuele klinische respons.

Zwangere vrouwen met vloeistofretentie of pre-eclampsie moeten nauwlettend worden gemonitord als zij corticosteroïden toegediend krijgen.

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden corticosteroïden worden uitgescheiden in de moedermelk.

Hydrocortison Tiofarma kan tijdens borstvoeding worden gebruikt. De doses hydrocortison die worden gebruikt voor vervangingstherapie hebben waarschijnlijk geen klinisch significant effect op het kind. Zuigelingen van moeders die hoge doses systemische glucocorticoiden voor een langere periode innemen, lopen een risico op onderdrukking van de bijnierschors.

Vruchtbaarheid

Er is aangetoond dat patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie verminderde pariteit hebben.

Dit is hoogstwaarschijnlijk het gevolg van de onderliggende ziektes, maar er is geen indicatie dat hydrocortison in doses voor substitutietherapie van invloed is op de vruchtbaarheid.

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

Hydrocortison Tiofarma heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om vaardigheden uit te voeren (bijv. fietsen) of om machines te bedienen. Vermoeidheid en duizeligheid zijn gerapporteerd.

Onbehandelde en slecht behandelde bijnierschorsinsufficiëntie kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hydrocortison wordt gegeven als een vervangingstherapie met als doel de normale cortisolniveaus te herstellen. Het profiel van bijwerkingen bij de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie is daarom niet vergelijkbaar met dat bij andere aandoeningen waarbij veel hogere doses orale of parenterale glucocorticoïden nodig zijn.

Bij een goed gedoseerde substitutietherapie met hydrocortison is de kans op de hierna vermelde bijwerkingen gering. Overdosering over een langere periode kan leiden tot ongewenste werkingen die typisch zijn voor glucocorticoïden (zoals het syndroom van Cushing) en zich in verscheidene vormen kunnen manifesteren. Deze worden hieronder opgesomd.

Tabel met bijwerkingen

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen (frequentie niet bekend)
Immuunsysteemaandoeningen	Activering van infectie (tuberculose, schimmel- en virusinfecties, waaronder herpes)
Endocriene aandoeningen	Inductie van glucose-intolerantie of diabetes mellitus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Natrium- en waterretentie en neiging tot oedeem Hypertensie Hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Euforie Insomnia Psychose met hallucinaties en delirium Mania
Oogaandoeningen	posterieur subcapsulair cataract glaucoom verhoogde intra-oculaire druk wazig zien (zie ook rubriek 4.4).
Maagdarmsstelselaandoeningen	dyspepsie en verslechtering van een bestaande maagzweer misselijkheid gastritis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Cushing-achtige symptomen, erytheem in het gezicht,

**Hydrocortisone 1, 2, 5, 10, 20 mg
film-coated tablets**Summary of Product
Characteristics

	steroïde acne, rode striae, petechiën, ecchymosen, hirsutisme verstoorde wondgenezing.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	osteoporose met spontane fracturen
Nier- en urinewegaandoeningen	Kaliumdepletie met hypokaliëmische alkalose
Hartaandoeningen	Hypertrofische cardiomyopathie bij te vroeg geboren baby's
Onderzoeken	Gewicht verhoogd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij het overschakelen van een patiënt van andere orale hydrocortisonformuleringen op Hydrocortison Tiofarma kan mogelijke onnauwkeurigheid in de dosering van andere orale hydrocortisonformuleringen leiden tot een relatieve daling van de blootstelling aan hydrocortison met dezelfde nominale dosis. Dit leidt tot symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie, zoals vermoeidheid, overmatig slapen, slechte voeding of bijniercrisis (zie rubriek 4.4).

Er hebben zich zeldzame gevallen van anafylactische reacties voorgedaan bij patiënten die corticosteroiden kregen, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergieën voor geneesmiddelen.

Bij historische cohorten volwassenen die vanaf hun kindertijd voor CAH werden behandeld, bleek sprake te zijn van verminderde botmineraaldichtheid, verhoogde percentages botbreuken en groeivertraging (zie rubriek 4.4). Het is onduidelijk of dit in verband staat met de behandeling met hydrocortison op basis van de huidige substitutieschema's.

Bij historische cohorten volwassenen die vanaf hun kindertijd voor CAH werden behandeld, bleek sprake te zijn van verhoogde cardiovasculaire risicofactoren en een hoger risico op cerebrovasculaire aandoeningen dan bij de algemene populatie. Het is onduidelijk of dit in verband staat met de behandeling met hydrocortison op basis van de huidige substitutieschema's.

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

Meldingen met betrekking tot acute toxiciteit en/of sterfgevallen na hydrocortisonoverdosering zijn zeldzaam. Er is geen tegengif beschikbaar. De verschijnselen kunnen variëren van opwindend tot manie of psychose. Symptomen zijn onder meer een hoge bloeddruk, verhoogde glucosespiegels in het plasma en hypokaliëmie. Behandeling wordt waarschijnlijk niet geïndiceerd voor reacties als gevolg van chronische vergiftiging, tenzij de patiënt een aandoening heeft die hem/haar ongevoelig maakt voor nadelige effecten

van hydrocortison. In dat geval moet symptomatische behandeling naar behoefte worden begonnen.

5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Systemische hormoonpreparaten; corticosteroïden voor systemisch gebruik; enkelvoudig; glucocorticoïd, hydrocortison
ATC-code: H02AB09

Werkingsmechanisme

Hydrocortison is een glucocorticoïd. Glucocorticoïden zijn bijnierschorssteroïden, zowel van nature voorkomende en synthetische, die gemakkelijk worden geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal.

Farmacodynamische effecten

Hydrocortison is een glucocorticoïd en is de synthetische vorm van het hormoon cortisol dat door de bijnierschors wordt afgescheiden. Hydrocortison bindt aan cytosolische glucocorticoïd receptoren wat leidt tot activatie of onderdrukking van eiwitsynthese, die onder andere een rol spelen in het immuunsysteem. Glucocorticoïden zijn noodzakelijk voor onder andere metabolisme, immuunsysteem, skeletspierstelsel en homeostatische functies.

Hydrocortison heeft zoutretentie-eigenschappen en wordt gebruikt als substitutietherapie bij bijnierschorsinsufficiëntie. Het wordt ook gebruikt wegens de krachtige ontstekingsremmende effecten bij aandoeningen van vele orgaansystemen. Glucocorticoïden veroorzaken krachtige en gevarieerde metabolische effecten. Bovendien veranderen ze de immuunreacties van het lichaam op uiteenlopende prikkels.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Hydrocortison wordt na orale toediening goed geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal en maximale plasmaconcentraties worden 1 uur na toediening bereikt.

Distributie

Het is voor meer dan 90% gebonden aan plasma-eiwitten.
De binding wordt veroorzaakt door twee eiwitfracties. De ene, corticosteroïd-bindend globuline, is een glycoproteïne; de andere is albumine.

Hydrocortison passeert de placenta en kleine hoeveelheden van het middel zijn waargenomen in de moedermelk.

Biotransformatie

Hydrocortison (cortisol) wordt volledig geëlimineerd via metabolisme met een lage klaring en lage darm- en leverextractieverhoudingen, door 11 β HSD type 1 en type 2 enzymen en CYP3A4 in de lever en het perifeer weefsel, tot gehydrogeneerde en gedegradeerde producten waaronder dihydrocortisol en tetrahydrocortisol.

CYP3A4 is betrokken bij de klaring van cortisol door de vorming van 6 β -hydroxycortisol, dat wordt uitgescheiden in de urine. Aangenomen wordt dat het transport van cortisol over membranen voornamelijk geschiedt door passieve diffusie, en daarom zijn de klaring door de nieren en via de gal te verwaarlozen.

Eliminatie

De metabolieten worden hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden als glucuroniden tezamen met een zeer kleine hoeveelheid onveranderd hydrocortison.

De eliminatiehalfwaardetijd is 1-2 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij een dosisbereik van 5 tot 40 mg is de blootstelling aan hydrocortison minder dan dosis-proportioneel. De meest waarschijnlijke oorzaak van deze dosisafhankelijkheid is een hoger first-pass effect bij hogere doses. Het is onduidelijk of de blootstelling aan hydrocortison tijdsafhankelijk is.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Een kleine hoeveelheid cortisol wordt onveranderd in de urine uitgescheiden (<0,5% van de dagelijkse productie). Dat betekent dat cortisol volledig wordt geëlimineerd door metabolisme. Aangezien ernstige nierinsufficiëntie invloed kan hebben op geneesmiddelen die volledig via metabolisme worden geëlimineerd, kan een bijstelling van de dosis noodzakelijk zijn.

Leverinsufficiëntie

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Gegevens in de literatuur voor hydrocortison wijzen er echter op dat geen bijstelling van de dosis nodig is bij lichte tot matige leverinsufficiëntie. In het geval van ernstige leverinsufficiëntie neemt de functionele levermassa af en zo ook het vermogen om hydrocortison te metaboliseren. Hierdoor kan aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Hydrocortison is een aanvulling voor het tekort aan lichaamseigen cortisol; er is daarom een directe farmacokinetische/farmacodynamische relatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit reproductietoxiciteitsstudies bij muizen zijn corticosteroïden in zeer hoge doses teratogeen gebleken. Muizen die blootgesteld waren *in utero* hadden een verhoogde incidentie van gespleten gehemelte en groeiachterstand. Bovendien was er een verhoogde incidentie van resorptie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletten van alle sterkten bevatten de volgende hulpstoffen:

- lactose (monohydraat)
- povidon K30 (E1201)
- natriumzetmeelglycolaat
- magnesiumstearaat (E470b)
- polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd (E1203)
- macrogol 3350
- talk (E553b)

de tabletten van 1 mg bevatten bovendien nog titaniumdioxide (E171),
de tabletten van 2 mg bevatten bovendien nog titaniumdioxide (E171) en chinolinegeel
aluminiumlak kleurstof (E104),
de tabletten van 5 mg bevatten bovendien nog titaniumdioxide (E171) en zonnegeel
aluminiumlak kleurstof (E110),
de tabletten van 10 mg bevatten bovendien nog titaniumdioxide (E171) en chinolinegeel
aluminiumlak kleurstof (E104) en ponceau 4R aluminiumlak kleurstof (E124),
de tabletten van 20 mg bevatten bovendien nog rode en zwarte ijzeroxide kleurstof (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte PP tablettencontainer met witte HDPE-schroefdeksel die 30, 100, 250, 500 of 1000 tabletten bevatten. De tablettencontainers zijn verpakt in kartonnen dozen.

30 x 1, 50 x 1 en 100 x 1 tabletten in PVC/aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakking. De blisterverpakkingen zijn verpakt in kartonnen dozen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Tiofarma B.V.
Benjamin Franklinstraat 5-10
3261 LW Oud-Beijerland
Nederland

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

RVG 126831 (1 mg)
RVG 126832 (2 mg)
RVG 126833 (5 mg)
RVG 126834 (10 mg)
RVG 126835 (20 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 8 juli 2025