

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hydrocortison DMB 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg hydrocortison.

Hulpstof met bekend effect: 128,6 mg lactose per tablet. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Wit tot gebroken wit, rond, met een kruisbreuk aan één zijde. De tablet kan worden verdeeld in 2 of 4 gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Substitutie bij primaire en secundaire bijnierschorsinsufficiëntie (ziekte van Addison, respectievelijk ten gevolge van hypopituitarisme). In het eerste geval wordt gecombineerd met een mineralocorticosteroid.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

20 tot 40 mg per dag, bijvoorbeeld twee derde deel van de dosis 's ochtends toegediend en een derde deel in de namiddag.

Pediatrische patiënten

Tabletten van 20 mg zijn niet geschikt voor dosering bij kinderen. Voor de behandeling van kinderen zijn alternatieve producten beschikbaar.

Bij zware fysieke inspanning of stress kan het noodzakelijk zijn de dosis tijdelijk te verhogen.

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

Corticosteroid therapie 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).

Tijdens therapie met hydrocortison is het nodig de behandeling nauwgezet aan te passen aan de individuele patiënt, inclusief controles van gewicht, bloeddruk en elektrolyten. Er moet worden gestreefd naar een alternerende dosering.

Bij zware lichamelijke inspanningen is een aanpassing van de dosering noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

Extra voorzichtigheid moet in acht genomen worden bij patiënten die voorbeschikt lijken te zijn voor het krijgen van complicaties op grond van:

- gastro-intestinaal ulcuslijden in anamnese;
- latente tuberculose (recente Mantoux-uitslag);
- ernstige osteoporose;
- ernstige hypertensie;
- diabetes mellitus;
- corticosteroid-geïnduceerde psychoses;
- hartinsufficiëntie.

Een mogelijk hogere behoefte aan insuline of orale antidiabetica dient bij diabetes overwogen te worden.

Corticosteroiden 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 glucocorticosteroiden te beginnen, de infectie te worden behandeld. Tijdens corticosteroidtherapie moeten bij voorkeur geen vaccinaties worden uitgevoerd.

Bij stress (operatie, trauma, infectie) tijdens en ook nog gedurende een halfjaar na een behandeling met corticosteroiden bestaat kans op een acute bijnierschorsinsufficiëntie, die een tijdelijke bescherming met hydrocortison noodzakelijk kan maken.

Visusstoornis

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

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

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

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.

Hydrocortison DMB 20 mg, tabletten bevat lactose.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactieInteracties met effect op het gebruik van Hydrocortison DMB

- Enzyminductoren (zoals fenytoïne, barbituraten, rifampicine) kunnen de metabole klaring van hydrocortison versnellen.

Interacties met effect op het gebruik van andere middelen

- De reactie op anticoagulantia van het cumarinetype wordt verminderd.
- De bloedsuikerverlagende werking van sulfonylureumderivaten kan worden verminderd.

Interacties met (verhoogde) kans op bijwerkingen

- Hydrocortison in combinatie met diuretica geeft een verhoogde kans op hypokaliëmie.
- Bij de combinatie van hydrocortison met ulcerogene stoffen (bijvoorbeeld prostaglandinesynthetaseremmers) moet rekening worden gehouden met een additief ulcerogeen effect.
- 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoedingZwangerschap

Corticosteroïden passeren de placenta. Bij de mens zijn er tot nu toe geen duidelijke aanwijzingen voor teratogene effecten, zoals waargenomen in dierstudies (zie rubriek 5.3).

Bij systemisch gebruik van corticosteroïden zijn, bij hogere doseringen, effecten op de ongeborene/neonaat (intra-uteriene groeivertraging, remming van de bijnierschorsfunctie) beschreven. Medische observatie is hierdoor nodig.

Hydrocortison DMB kan alleen op strikte indicatie, als substitutietherapie, gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden corticosteroïden worden uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of hydrocortison wordt uitgescheiden in de moedermelk. Negatieve effecten op het zogende kind worden niet verwacht tijdens substitutietherapie met hydrocortison.

Hydrocortison DMB kan dan ook worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, indien noodzakelijk.

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

Over de invloed van hydrocortison op de rijvaardigheid en reactievermogen zijn geen gegevens bekend. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van spierzwakte, spieratrofie en stemmingsveranderingen (euforie, depressies).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Behalve overgevoeligheid voor hydrocortison (zie rubriek 4.3) is er niet zozeer sprake van bijwerkingen of complicaties, maar van aan de corticosteroidtherapie inherente werkingen die ongewenst 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 glucocorticosteroiden (zoals het syndroom van Cushing) en zich in verscheidene vormen kunnen manifesteren. Deze worden hieronder opgesomd. De frequentie van onderstaande bijwerkingen is niet bekend, tenzij anders aangegeven. In dergelijke gevallen worden de volgende conventies gehanteerd:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Getabelleerde samenvatting van mogelijke bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen

- weerstandsverlaging, waardoor verhoogde kans op het krijgen van (opportunistische) infecties (bijvoorbeeld varicella, herpes simplex of – tijdens de viremische fase – herpes zoster), op een ongunstig verloop van infecties (sepsis!) en op reactivering van latente tuberculose en van parasitaire infecties, zoals amoebiasis en strongyloidiasis;
- maskering van waarschuwingssymptomen voor sepsis en perforaties.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

- erythrocytose en granulocytose;
- lymfo- en eosinopenie;
- toegenomen thrombotisch risico.

Immuunsysteemaandoeningen

- overgevoeligheid of anafylactische reacties;
- zeer zelden: overgevoeligheidsreacties die zich ontwikkelen tot shock (met name bij patiënten met bronchiale astma en na niertransplantatie).

Endocriene aandoeningen

- groeiremming bij kinderen;
- verstoorde secretie van geslachtshormonen (verstoord menstratiepatroon, impotentie);

- remming van hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsysteem (als gevolg van een negatieve terugkoppeling door het exogene steroïd) met kans op bijnierschorsinsufficiëntie en atrofie wanneer de patiënt wordt blootgesteld aan stress (trauma, operatie, infectie);
- verminderde koolhydraattolerantie, waardoor een latente diabetes manifest kan worden en bij bekende diabetes een verhoogde behoefte kan ontstaan aan orale bloedsuikerverlagende middelen of insuline;
- ontwikkeling van het syndroom van Cushing.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

- negatieve stikstofbalans door eiwitafbraak;
- centripetale vetzucht (gelaat, romp) en zeer zelden reversibele epidurale, mediastinale of epicardiale lipomatose, versterkt door toename van de eetlust (te beperken door dieetmaatregelen);
- gewichtstoename.

Psychische stoornissen

- stemmingsveranderingen: euforie, angst, depressies;
- slapeloosheid;
- psychosen.

Zenuwstelselaandoeningen

- verhoogde intracraniale druk met papiloedeem (pseudotumor cerebri), vooral bij kinderen tijdens of vlak na snelle onttrekking.

Oogaandoeningen

- cataracta posterior subcapsularis;
- glaucoom;
- zelden: wazig zien (zie ook rubriek 4.4).

Hartaandoeningen

- decompensatio cordis bij gepredisponeerde patiënten;
- hypertensie.
- hypertrofische cardiomyopathie bij te vroeg geboren baby's

Maagdarmstelselaandoeningen

- gastro-intestinale ulcera, ulcus pepticum met verhoogde kans op bloeding en (gemaskeerde!) perforatie;
- oesophagitis;
- pancreatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

- huidatrofie met grote kans op onderhuidse bloedingen ("easy bruising");
- erytheem van het gelaat, steroïdacne, rode striae, petechieën, ecchymosen, hirsutisme;
- gestoorde wondgenezing;
- onderdrukte huidreacties bij huidtests;
- allergische reacties, bijvoorbeeld urticaria.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

- spierzwakte (in patiënten met myasthenia gravis kan een reversibele verergering van spierzwakte optreden, die zich kan ontwikkelen tot een myasthenische crisis) en spieratrofie

(steroïdmyopathie). Bij gelijktijdig gebruik van niet-depolariserende spierverslappers kan acute myopathie veroorzaakt worden;

- osteoporose met kans op compressiefracturen van de wervels;
- aseptische botnecrose, vooral van de femurkop.

Nier- en urinewegaandoeningen

- natrium- en vochtretentie;
- kaliumdepletie met hypokaliëmisches alkalose.

Onderzoeken

- Gewicht verhoogd

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 beeld bekend van acute overdosering met een glucocorticosteroid.

5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: glucocorticoiden, ATC-code: H02AB09

Hydrocortison is het belangrijkste natuurlijke corticosteroid met glucocorticosteroïde en geringe mineralocorticosteroïde eigenschappen. De duidelijke mineralocorticosteroïde eigenschappen van hydrocortison zijn gunstig bij de toepassing ter substitutie bij primaire en secundaire bijnierschorsinsufficiëntie, maar de werking is toch te zwak om de bij de ziekte van Addison gestoorde elektrolytenhuishouding voldoende te corrigeren.

De belangrijkste effecten van glucocorticosteroïden zijn remming van opname en verwerking van glucose en aminozuren in de cellen van perifere weefsels en - mede daardoor - stimulering van de glucogenese en gluconeogenese in de lever.

De glucocorticosteroïden ontleen hun therapeutisch effect grotendeels aan twee andere belangrijke eigenschappen:

- de specifieke anti-inflammatoire werking; onderdrukking van ontstekingsreacties van verschillende oorsprong (trauma, allergie, (auto-)immunititeit, micro-organismen).
De onderliggende mechanismen zijn niet volledig bekend, genoemd kunnen worden: verlaging van de capillaire permeabiliteit, stabilisatie van de 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 granulatiweefsel.
- de immunosuppressieve (anti-allergische) werking; immunoreacties worden onderdrukt.
Hoe deze werking tot stand komt is niet precies bekend, de cellulaire immunoreactiviteit wordt

veel sterker geremd dan de humorale immunoreactiviteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie/Distributie

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

Het is voor meer dan 90% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Hydrocortison wordt gemetaboliseerd in de lever en de meeste andere weefsels tot gehydrogeneerde en gedegradeerde producten waaronder tetrahydrocortison en tetrahydrocortisol.

Eliminatie

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

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

De biologische halfwaardetijd van hydrocortison is relatief kort (8-12 uur) in vergelijking met die van prednison en prednisolon (12-36 uur) en die van dexamethason, betamethason en paramethason (36-72 uur).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In reproductietoxiciteitsstudies in muizen zijn corticosteroiden teratogeen gebleken. Muizen die blootgesteld waren *in utero* hadden een verhoogde incidentie van gespleten gehemelte. Bovendien was er een verhoogde incidentie van resorpties. Voor substitutietherapie zijn deze gegevens waarschijnlijk niet relevant.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

lactose
aardappelzetmeel
polyvidon (E1201)
talk (E553b)
watervrij silica
magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tablettencontainer met 100, 200, 250, 500 en 1000 tabletten.

Blisterverpakking met 30 of 50 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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 50730.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 juli 1992.

Datum van laatste verlenging: 15 juli 2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 3; 5 februari 2024