

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

ENDOCRIENE STOORNISSEN

- Primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie
- Acute bijnierschorsinsufficiëntie

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

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

NIET-ENDOCRIENE STOORNISSEN

1. Allergische aandoeningen

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

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

2. Respiratoire aandoeningen

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

3. Hematologische stoornissen

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

4. Neoplastische aandoeningen

Voor de palliatieve behandeling van:

- Leukemieën en lymfomen bij volwassenen
- Acute leukemie bij kinderen

5. Medische spoedgevallen

Solu-Cortef is nuttig bij de behandeling van:

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

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

6. Andere aandoeningen

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

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

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

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

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

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

De behandeling met corticosteroïden is een ajuvans; zij vervangt de klassieke behandeling niet.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

Systemische schimmelinfecties.

Toediening van vaccins op basis van levend verzwakt virus is gecontra-indiceerd bij patiënten die immunosuppressieve dosissen van corticosteroiden ontvangen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Bijzondere risicogroepen:

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

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

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

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

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

Aangezien de complicaties van glucocorticoidbehandeling afhankelijk zijn van de dosis en de behandelingsduur, dienen de dosering, de duur en de frequentie van de toediening (dagelijkse of intermitterende toediening) aan de hand van de risico's en de verwachte heilzame effecten voor ieder geval afzonderlijk te worden bepaald. Het is belangrijk de laagste corticosteroiddosis, die toelaat de symptomen effectief te bestrijden, te bepalen.

- Er zijn gevallen van epidurale lipomatose gemeld bij patiënten onder behandeling met corticosteroïden, over het algemeen tijdens langdurig gebruik van hoge doses.
- Hoewel kortstondige behandelingen met hoge dosissen corticosteroïden zelden gepaard gaan met ongewenste effecten, kan maagulceratie optreden. Het profylactisch gebruik van zuurremmers kan geïndiceerd zijn.
- Bij patiënten die tijdens een corticotherapie aan een ongewone stress zijn blootgesteld, dient vóór, tijdens en na deze stresstoestand een verhoogde dosering van snelwerkende corticoïden te worden voorgeschreven.
- Patiënten met aanzienlijke stress na een behandeling met corticosteroïden dienen van dichtbij gevolgd te worden voor symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie.
- Glucocorticoïden kunnen bepaalde infectietekens maskeren en tijdens hun toepassing kunnen nieuwe infecties ontstaan. Onder invloed van glucocorticoïden kan de weerstand verminderen en kan lokalisatie van de infectie moeilijk blijken. Systemische infecties met een ziekteverwekker zoals bacteriën, virussen, schimmels, protozoa of wormen, kunnen geassocieerd worden met het gebruik van corticosteroïden en dit alleen of in combinatie met andere immunosuppressiva die een effect hebben op de cellulaire immuniteit, de humorale immuniteit of de neutrofiele werking. Deze infecties kunnen matig, ernstig en in sommige gevallen zelfs fataal zijn. Naarmate de corticoïddosis verhoogt, doen er zich meer infecties voor.
- Hydrocortison kan aanleiding geven tot een stijging van de bloeddruk, water- en zoutretentie en een verhoogde kaliumuitscheiding. Een natriumvrij dieet en kaliumtoevoeging kunnen noodzakelijk zijn. Alle corticosteroïden verhogen de calciumuitscheiding.
- Toediening van vaccins op basis van levend verzwakt virus is gecontra-indiceerd bij patiënten die immunosuppressieve dosissen van corticosteroïden ontvangen. Geïnactiveerde en biogenetisch bekomen vaccins mogen wel aan deze patiënten worden toegediend. De therapeutische reactie op deze vaccins kan echter verminderen of ze kunnen zelfs ondoeltreffend zijn. Bij patiënten die niet-immunosuppressieve dosissen van corticosteroïden ontvangen mogen de nodige immunisatieprocedures ondernomen worden.
- Vermits zeldzame gevallen van anafylactische reacties (bijv. bronchospasmen) zijn opgetreden bij patiënten die behandeld werden met parenterale corticoïden, dienen de nodige voorzorgsmaatregelen genomen te worden bij de toediening van dit product, vooral wanneer de patiënt reeds vroeger allergieverschijnselen te wijten aan dit type van geneesmiddel vertoonde.
- Door het geneesmiddel veroorzaakte secundaire bijnierschorsinsufficiëntie kan worden geminimaliseerd door de dosering geleidelijk te verminderen. Deze relatieve insufficiëntie kan na staking van de therapie nog maandenlang aanhouden; mocht er zich tijdens die periode een stresstoestand voordoen, dient de hormoontherapie opnieuw te worden ingesteld. Aangezien de mineralocorticoïde secretie gestoord kan zijn, dienen een mineralocorticosteroid en/of zout gelijktijdig toegediend.
- Glucocorticoïden hebben een verhoogde werking in geval van hypothyreoïdie of cirrose.
- Hoewel recente studies met hydrocortison niet werden uitgevoerd, heeft een studie met methylprednisolonnatriumsuccinaat bij septische shock, een hogere mortaliteit doen veronderstellen in een subgroep van patiënten, namelijk diegenen bij wie bij de aanvang van de studie een verhoogd serumcreatininegehalte (> 2%) was vastgesteld of bij patiënten die na het instellen van de behandeling een secundaire infectie hadden opgelopen.
- Het optreden van acute myopathie werd gemeld bij het gebruik van hoge dosissen corticosteroïden. Deze gevallen deden zich het meest voor bij patiënten met stoornissen van de neuromusculaire overdracht (bijv. myasthenia gravis) of bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met neuromusculair-remmende geneesmiddelen (bijv. pancuronium).
- Deze acute myopathie is algemeen; zij kan de oog- en ademhalingspijpen aantasten en leiden tot quadriparesis. Er kan zich een toename van het creatinekinase voordoen. Het kan weken tot jaren duren alvorens een klinische verbetering of herstel na stopzetting van de corticosteroïdenbehandeling optreedt.

- Gevallen van Kaposi's sarcoom zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met corticosteroiden. Stopzetting van de behandeling met corticosteroiden kan tot klinische remissie leiden.
- Een feochromocytoomcrisis, die fataal kan zijn, werd gemeld na toediening van systemische corticosteroiden. Corticosteroiden mogen pas worden toegediend aan patiënten met een vermoeden van feochromocytoom of bij wie effectief feochromocytoom is vastgesteld nadat de verhouding tussen voordelen en risico's op passende wijze is beoordeeld.
- Systemische corticosteroiden zijn niet geïndiceerd voor en mogen daarom niet worden toegediend ter behandeling van traumatische hersenletsels. Een multicentrische studie toonde een verhoogde mortaliteit aan na 2 weken en 6 maanden, na verwonding bij patiënten behandeld met methylprednisolonnatriumsuccinaat in vergelijking met placebo. Een oorzakelijk verband met behandeling met methylprednisolonnatriumsuccinaat werd niet vastgesteld.
- Er moet rekening gehouden worden met de corticotherapie bij de interpretatie van een hele reeks biologische testen en parameters (o.a. huidtesten en schildklierhormoonspiegels).
- De duur van de behandeling dient over het algemeen zo kort mogelijk gehouden te worden. Bij chronische behandelingen is medisch toezicht aangewezen (zie rubriek 4.2). Het afbouwen van een chronische behandeling dient eveneens onder medisch toezicht te gebeuren (progressieve afbouw, evaluatie van de bijnierschorsfunctie). De belangrijkste symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie zijn asthenie, orthostatische hypotensie en depressie.
- Injectie in de deltaspier moet vermeden worden wegens het hoge risico op subcutane atrofie.
- Verwacht wordt dat gelijktijdige behandeling met CYP3A-remmers, waaronder geneesmiddelen die cobicistat bevatten, het risico op systemische bijwerkingen zal verhogen. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïde bijwerkingen (zie rubriek 4.5).
- 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.
- In postmarketingervaring is tumorlysisyndroom (TLS) gemeld bij patiënten met maligniteiten, waaronder hematologische maligniteiten en solide tumoren, na het gebruik van systemische corticosteroiden alleen of in combinatie met andere chemotherapeutica. Patiënten met een hoog risico op TLS, zoals patiënten met tumoren met een hoge proliferatiesnelheid, een hoge tumorlast en een hoge gevoeligheid voor cytotoxische middelen, dienen nauwlettend te worden gecontroleerd en er dienen passende voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Informatie over hulpstoffen

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

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die leverenzymen induceren zoals barbituraten, fenylobutazon, fenytoïne, carbamazepine of rifampicine, kan de metabolisatie versnellen en aldus de werking van corticoïden verminderen.
- Macroliden zoals erytromycine en geneesmiddelen zoals ketoconazol kunnen de metabolisatie van corticoïden inhiberen. Een aanpassing van de corticoïddosis kan vereist zijn om overdosering te vermijden.
- Protease-inhibitoren (bv. ritonavir, indinavir) en farmacokinetische versterkers (bv. cobicistat) remmen de activiteit van CYP3A4 hetgeen resulteert in een vermindering van de leverklaring en een verhoging van de plasmaconcentraties van corticosteroïden. Een aanpassing van de corticosteroïddosis kan vereist zijn (zie rubriek 4.4).
- Glucocorticoïden kunnen de nierklaring van chronisch toegediende hoge dosissen salicylaten doen toenemen. Dit kan leiden tot verlaagde salicylaatspiegels en tot salicylaattoxiciteit wanneer de toediening van corticoïden wordt stopgezet.
- Bij hypoprotrombinemie dient men tijdens een corticotherapie voorzichtig te zijn met het gebruik van acetylsalicylzuur.
- Corticoïden kunnen de respons op anticoagulantia zowel verminderen als verhogen. Een continue opvolging van de stollingsparameters is derhalve aangewezen.
- Combinatie van glucocorticoïden met ulcerogene geneesmiddelen (bijvoorbeeld salicylaten, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) verhoogt het risico op gastro-intestinale complicaties.
- Combinaties van glucocorticoïden en thiazidediuretica verhogen het risico op glucose-intolerantie.
- Glucocorticoïden kunnen de behoefte aan insuline of orale hypoglycemiërende middelen bij diabetici verhogen.
- Toediening van vaccins op basis van levend verzwakt virus is gecontra-indiceerd bij patiënten die immunosuppressieve dosissen van corticosteroïden ontvangen. Geïnactiveerde en biogenetisch verkregen vaccins mogen wel aan deze patiënten worden toegediend. De therapeutische reactie op deze vaccins kan echter verminderen of ze kunnen zelfs ondoeltreffend zijn. Bij patiënten die niet-immunosuppressieve dosissen van corticosteroïden ontvangen mogen de nodige immunisatieprocedures ondernomen worden.
- Gelijktijdige toediening van glucocorticoïden en cholinesterase-inhibitoren zoals neostigmine of pyridostigmine kan een crisis van myasthenie uitlokken. Maatregelen ter ondersteuning van de ademhaling moeten in zo'n situatie voorzien zijn.
- Het intrinsiek mineralocorticoïd effect van hydrocortison resulteert in het verhogen van de bloeddruk en kan leiden tot een verhoogde noodzaak aan antihypertensiva.
- De toxiciteit van hartglycosiden zoals digoxine kan toenemen bij gelijktijdig gebruik met corticosteroïden, doordat het mineralocorticoïd effect kaliumverlies kan induceren.
- 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.
- Bij gelijktijdige toediening van corticosteroïden en diuretica, waardoor het kaliumverlies toeneemt, dient het kaliumgehalte regelmatig te worden gecontroleerd.
- Gelijktijdige toediening van methotrexaat en corticosteroïden kan een synergetisch effect hebben op de ziekte en kan een dosisverlaging van het corticosteroïd toelaten.
- Antagonisme van de neuromusculair-blokkerende effecten van pancuronium en vecuronium is gerapporteerd bij patiënten die corticosteroïden innemen. Verlengde gelijktijdige toediening van deze stoffen kan het risico op en/of de ernst van de myopathie verhogen, wat kan leiden tot verlengde verlamming na het stoppen van de neuromusculaire blokker.
- Corticosteroïden verhogen het aantal β -receptoren en kunnen zo de gevoeligheid voor β 2-receptoragonisten verhogen.

- Farmacovigilantiemeldingen na de commercialisering tonen aan dat het risico op peesruptuur groter kan zijn bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met fluorchinolonen en corticosteroiden, vooral bij oudere patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Corticoiden dringen gemakkelijk doorheen de placenta. Eén retrospectieve studie toonde een verhoogde incidentie aan van een laag geboortegewicht bij zuigelingen waarvan de moeder met corticosteroiden werd behandeld. Zuigelingen van wie de moeder gedurende de zwangerschap behandeld werd met grote hoeveelheden corticosteroiden, dienen nauwlettend geobserveerd en gecontroleerd te worden op tekens van bijnierschorsinsufficiëntie, hoewel neonatale bijnierschorsinsufficiëntie eerder zeldzaam blijkt te zijn bij zuigelingen die in utero werden blootgesteld aan corticosteroiden.

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

Enige invloed op arbeid en bevalling is niet waargenomen.

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

Aangezien de veiligheid bij zwangere vrouwen onvoldoende werd aangetoond, dient dit geneesmiddel slechts in uiterste noodzaak tijdens de zwangerschap te worden gebruikt.

Borstvoeding

Corticosteroiden worden in de moedermelk uitgescheiden.

Er is geen bewijs dat corticosteroiden carcinogeen of mutageen zijn, of de vruchtbaarheid kunnen schaden.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Veiligheidsprofiel

De volgende bijwerkingen zijn typisch voor systemische corticosteroiden.

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

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

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

Bijwerkingen	
Systeem/orgaanklassen	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Maskeren van infecties; Milde tot fatale opportunistische infecties met eender welk pathogeen, op gelijk welke plaats van het lichaam; Infectie (die actief wordt, met inbegrip van reactivatie van tuberculose).
<i>Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	Het optreden van Kaposi's sarcoma is gemeld bij patiënten onder behandeling met corticosteroiden.
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Hyperleucocytose.
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Overgevoelighedsreacties, met inbegrip van anafylaxie en anafylactische reacties (bijvoorbeeld bronchospasmen, larynxoedeem, urticaria); Mogelijke onderdrukking van huidtesten
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Cushing-syndroom; Onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras.
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Natriumretentie; Vochtretentie; Hypokaliëemische alkalose; Verminderde tolerantie voor glucose; Reactivatie van latente diabetes mellitus.
<i>Psychische stoornissen</i>	Psychische stoornissen of psychotische verschijnselen (euforie, slapeloosheid, labiel humeur, verandering van persoonlijkheid, ernstige depressie; verergering van voorafbestaande emotionele instabiliteit of voorafbestaand psychotisch gedrag).
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Verhoogde intracraniale druk; Pseudotumor cerebri; Stuipen; Vertigo; Epidurale lipomatose.
<i>Oogaandoeningen</i>	Langdurig gebruik van glucocorticoïden kan leiden tot cataracta posterior subcapsularis, glaucoom met mogelijke beschadiging van de gezichts-zenuwen en kan het ontstaan bevorderen van secundaire ooginfecties door schimmels of virussen; In verband met het risico van corneaperforatie dienen glucocorticoïden in geval van herpes simplex ocularis voorzichtig te worden aangewend; Exoftalmie; Centrale sereuze chorioretinopathie; Wazig zien (zie ook rubriek 4.4).
<i>Hartaandoeningen</i>	Congestief hartfalen (bij gevoelige patiënten), hypertrofische cardiomyopathie bij te vroeg geboren baby's.

Bijwerkingen	
Systeem/orgaanklassen	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloedvataandoeningen	Trombose, hypertensie.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Pulmonaire embolie, "Gaspings syndroom " (respiratoire stoornis gekenmerkt door een aanhoudend snakken naar adem).
Maagdarmstelselaandoeningen	Ulcus pepticum (met mogelijke perforatie en hemorragie); Maagbloeding; Pancreatitis; Oesofagitis; Darmperforatie.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Petechiën; Ecchymosen; Huidatrofie; Dunne en kwetsbare huid; Aangezichtseruption; Verhoogde transpiratie; Acne; Striemen.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Steroidenmyopathie; Spierzwakte; Osteonecrose; Aseptische necrose; Osteoporose; Pathologische fractuur; Groeiremming bij kinderen.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Onregelmatige menstruatie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vertraagde wondheling.
Onderzoeken	Verhoogde intraoculaire druk; Verminderde tolerantie voor koolhydraten; Verhoogde behoefte aan insuline (of aan orale hypoglykemische middelen bij diabetici); Verlaagde kaliumconcentratie in het bloed; Negatieve stikstofbalans (ingevolge proteïnekatabolisme); Verhoogde calciumexcretie; Een voorbijgaande en matige verhoging van SGOT, SGPT en alkalische fosfatase kan optreden, zonder aanleiding te geven tot klinische syndromen, gewicht verhoogd.
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vertebrale compressiefracturen; Peesscheur (voornamelijk van de achillespees).

De volgende ongewenste effecten kunnen waargenomen worden tijdens parenterale corticotherapie:

Anafylactische of allergische reacties met of zonder circulatoire collaps

Hartaritmieën en hartstilstand

Bronchospasmen

Hypotensie of hypertensie

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

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

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: glucocorticoïden, ATC code: H02AB09

Glucocorticoïden diffunderen doorheen de celmembranen en vormen complexen met specifieke receptoren in het cytoplasma. Deze complexen dringen dan in de celkern, binden zich aan DNA (chromatine) en stimuleren de transcriptie van boodschapper-RNA en de daaropvolgende synthese van diverse enzymproteïnen. Deze laatste zouden uiteindelijk verantwoordelijk zijn voor de talrijke effecten die waargenomen worden tijdens systemisch gebruik van glucocorticoïden. Naast hun belangrijke invloed op het inflammatie- en immuunproces, beïnvloeden glucocorticoïden ook het koolhydraat-, eiwit- en vetmetabolisme. Ten slotte hebben ze ook een invloed op het cardiovasculaire systeem, de skeletspieren en het centrale zenuwstelsel.

– Invloed op het inflammatie- en immuunproces:

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

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

– Invloed op het koolhydraat- en eiwitmetabolisme:

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

– Invloed op het vetmetabolisme:

Glucocorticoïden werken lipolytisch. Deze lipolyse is het duidelijkst ter hoogte van de ledematen.

Tevens hebben zij een lipogenetisch effect dat vooral optreedt ter hoogte van de romp, de nek en het hoofd. Dit alles heeft een herverdeling van de vetdepots tot gevolg.

De maximale farmacologische werkzaamheid van de glucocorticoïden wordt later bereikt dan de piekserumspiegels; dit schijnt erop te wijzen dat de meeste effecten van deze farmaca niet op een

rechtstreekse medicamenteuze werking berusten, maar wel op een wijziging van de enzymatische activiteit.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Na intramusculaire toediening van Solu-Cortef worden de piekserumspiegels ca. 30 tot 60 minuten na injectie bereikt. De serumproteïnebinding bedraagt ongeveer 40 tot 90%. Het overgrote deel wordt na binding aan een globuline (transcortine) vervoerd en slechts een kleine hoeveelheid bindt zich aan albumine. De vrije, niet gebonden fractie van het hormoon bepaalt zijn biologische activiteit, terwijl de gebonden fractie als reserve dienst doet.

Hydrocortison wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever. Na 24 uur is 22 tot 30% van intraveneus of intramusculair toegediende dosissen uitgescheiden met de urine.

Daar de eliminatie na een twaalf uur praktisch volledig is, dienen de intraveneuze of intramusculaire injecties om de 4 tot 6 uur te worden herhaald zolang een hoge bloedspiegel vereist blijft.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Carcinogeen potentieel

Vanwege de indicatie van dit geneesmiddel voor uitsluitend kortstondige behandeling is er geen langetermijnonderzoek uitgevoerd bij dieren om het carcinogeen potentieel te evalueren.

Mutageen potentieel

Tijdens beperkt onderzoek op bacteriële cellen en zoogdiercellen is geen enkel potentieel voor gen- en chromosoommutaties gebleken.

Reproductietoxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

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

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

- gehydrateerd mononatriumfosfaat, watervrij dinatriumfosfaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Niet-gereconstitueerd product:

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

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

De uiterste gebruiksdatum (maand/jaar) is vermeld op de verpakking na "EXP:" (EXP = uiterste gebruiksdatum).

Gereconstitueerde oplossing in Act-O-Vial: de oplossing moet binnen de 3 dagen gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet-gereconstitueerd product

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

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

Gereconstitueerde oplossing:

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen:

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

Klinische afleveringsvormen:

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

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

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de oplossingen:

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

Gebruiksaanwijzing van de Act-O-Vial

1. De plastic dop indrukken om het oplosmiddel in het onderste deel van de injectieflacon te brengen.
2. Schudden tot volledige oplossing.
3. Het beschermende plastic schijfje verwijderen...
4. ...en de rubberstop ontsmetten.
5. Met de injectienaald door de stop prikken tot de tip net zichtbaar is aan de onderkant. De injectieflacon omkeren en de vereiste dosis optrekken.

Intraveneuze of intramusculaire injectie

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

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

Intraveneuze infusie

Eerst de oplossing bereiden zoals hierboven beschreven.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

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

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

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

Samenvatting van de productkenmerken

23I07

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

Datum van laatste verlenging: 28/02/2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 09/2023

23I07