

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Plenadren 5 mg tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ieder tablet met gereguleerde afgifte (MR-tablet) bevat 5 mg hydrocortison.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

De tabletten zijn rond (diameter 8 mm), bolvormig en roze.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie (bijnierschorschypofunctie) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Plenadren wordt gegeven als onderhoudstherapie. Orale vervangingsdoses moeten naargelang de klinische respons van de patiënt worden afgestemd. Een gebruikelijke onderhoudsdosering is 20-30 mg Plenadren per dag, eenmaal daags in de ochtend. Bij patiënten die nog enige eigen cortisolproductie hebben kan een lagere dosis voldoende zijn. De hoogste onderzochte onderhoudsdosis Plenadren is 40 mg. De laagst mogelijke onderhoudsdosis moet worden gebruikt. In omstandigheden waarin het lichaam wordt blootgesteld aan overmatige lichamelijke en/of geestelijke stress kunnen patiënten een aanvullende vervanging met hydrocortisontabletten met directe afgifte nodig hebben, vooral in de middag/avond. Zie ook de rubriek 'Gebruik bij bijkomende ziekte', waar andere manieren worden beschreven om de dosis hydrocortison tijdelijk te verhogen.

Van een conventionele orale glucocorticoïdbehandeling overgaan op Plenadren

Wanneer patiënten overgaan van een driemaal daags gegeven conventionele orale hydrocortisonvervangingsstherapie op Plenadren, kan er een identieke totale dagdosis worden gegeven. Als gevolg van een geringere biologische beschikbaarheid van de dagelijkse dosis Plenadren, vergeleken met die van conventionele hydrocortisontabletten die drie keer per dag worden gegeven (zie rubriek 5.2), moet de klinische respons worden gecontroleerd en kan een nadere afstemming van de dosis nodig zijn. Het laten overgaan van patiënten van hydrocortisontabletten, tweemaal per dag gegeven, cortisonacetaat of synthetische glucocorticoïden op Plenadren is niet onderzocht, maar in deze gevallen wordt aanbevolen om over te gaan op een dagelijkse hydrocortisonequivalente dosis Plenadren; een specifieke dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn.

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 behandeling. Parenterale 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 (zie rubriek 4.4).

In minder ernstige omstandigheden waarbij parenterale 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 Plenadren dient te worden verhoogd door de onderhoudsdosis twee- of driemaal per dag toe te dienen met tussenpozen van 8 ± 2 uur (een verhoging van het aantal toedieningen, niet een verhoging van de ochtenddosis). Dit regime is gedocumenteerd bij meer dan 300 bijkomende ziekteperiodes binnen het klinische onderzoeksprogramma. De behandelende arts kan besluiten hydrocortison-tabletten met directe afgifte te geven in plaats van Plenadren, of dergelijke tabletten naast Plenadren. Het verhogen van de dosis hydrocortison op één enkel toedieningsmoment zorgt voor een minder dan evenredige verhoging van de totale plasmablootstelling van cortisol (zie rubriek 5.2). Zodra de bijkomende ziekteperiode voorbij is, kunnen de patiënten terugkeren naar de normale onderhoudsdosis Plenadren.

Bijzondere populaties

Ouderen

In het geval van een leeftijdsgerelateerd laag lichaamsgewicht wordt aanbevolen de klinische respons te monitoren en kan een bijstelling van de dosis naar een lagere dosis nodig zijn (zie ook rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden bijgesteld. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis wordt aanbevolen de klinische respons in beeld te houden en kan een bijstelling van de dosis nodig zijn (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden bijgesteld. In geval van een ernstige leverfunctiestoornis neemt de functionele levermassa af en zo ook het vermogen om hydrocortison te metaboliseren. Daarom wordt aanbevolen de klinische respons in beeld te houden en kan er een bijstelling van de dosis nodig zijn (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Plenadren bij kinderen/adolescenten onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Patiënten moeten de instructie krijgen om na het ontwaken Plenadren met een glas water in te nemen. Dit dient ten minste 30 minuten voor de inname van voedsel te geschieden, bij voorkeur rechtop en tussen 6.00 en 8.00 uur 's morgens. De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt en mag niet in stukken worden gedeeld, gekauwd of verpulverd. Indien meer dan één toediening per dag is voorgeschreven, moet de ochtenddosis volgens de instructies worden gegeven, latere doses kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijkomende infecties

Bij acute bijnierschorsinsufficiëntie moet parenterale toediening van hydrocortison in hoge doses, samen met natriumchlorideoplossing voor injectie (9 mg/ml, 0,9%) worden toegepast.

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.

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 hydrocortisondosis 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. Evenmin is er reden aan te nemen dat de hydrocortisondoses die worden gebruikt voor vervangingstherapie de respons op vaccins verminderen en het risico op gegeneraliseerde infectie met levende vaccins verhogen.

Maaglediging en motiliteitsstoornissen

Tabletten met gereguleerde afgifte (MR-tabletten) worden niet aanbevolen bij patiënten met een verhoogde maag-darmmotiliteit, i.e. chronische diarree. Vanwege het risico op een verminderde cortisolblootstelling moeten deze patiënten andere hydrocortisonpreparaten krijgen. Er zijn geen gegevens van patiënten met een bevestigde langzame maaglediging of een verminderde motiliteitziekte/stoornis. Bij patiënten met deze aandoeningen moet de klinische respons worden gevolgd.

Het gebruiken van hogere doses hydrocortison dan normaal

Hoge (suprafysiologische) doses hydrocortison kunnen een verhoging van de bloeddruk, zout- en waterretentie en een verhoogde uitscheiding van kalium veroorzaken. Behandeling voor lange tijd met hogere dan fysiologische doses hydrocortison kan leiden tot klinische kenmerken die lijken op die van het syndroom van Cushing: toegenomen adipositas, obesitas in de buik, hypertensie en diabetes. Zo'n behandeling voor lange tijd kan leiden tot een verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Ouderdom en een lage BMI zijn bekende risicofactoren voor veel voorkomende bijwerkingen van farmacologische doses glucocorticoïden, zoals osteoporose, dun worden van de huid, diabetes mellitus, hypertensie en een verhoogde gevoeligheid voor infecties.

Alle glucocorticoïden verhogen de calciumuitscheiding en verlagen de snelheid van botremodellering. Er is gevonden 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.

Schildklierfunctie

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

De behandeling van primaire bijnierschorsinsufficiëntie rechtvaardigt vaak de toevoeging van een mineralocorticoïde.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Krachtige CYP 3A4-induceerders zoals fenytoïne, rifabutine, carbamazepine, barbituraten, rifampicine, Sint-Janskruid, en minder krachtige induceerders zoals de antiretrovirale geneesmiddelen efavirenz en nevirapine kunnen de metabolische klaring van cortisol 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 CYP 3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, telitromycine, claritromycine, ritonavir en grapefruitsap 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 corticosteroiden kan gedurende 3-4 dagen verminderd zijn na behandeling met mifepriston.

Bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die de maaglediging en -motiliteit beïnvloeden, moet de klinische respons in beeld worden gehouden, zie ook rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Plenadren 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 glucocorticoïden foetale afwijkingen en reproductietoxiciteit kunnen veroorzaken (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

Hydrocortison wordt uitgescheiden in de moedermelk. Plenadren kan worden gebruikt tijdens de borstvoeding. De doses hydrocortison die worden gebruikt voor vervangingstherapie hebben waarschijnlijk geen klinisch significante invloed op het kind. Zuigelingen van moeders die hoge doses systemische glucocorticoïden gedurende langere perioden innemen, lopen het risico op een onderdrukking van de bijnierschorsfunctie.

Vruchtbaarheid

Er is aangetoond dat patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie minder zwangerschappen hebben. Dit is hoogstwaarschijnlijk het gevolg van de onderliggende ziekte, maar er zijn geen aanwijzingen dat hydrocortison in vervangingstherapie-doses van invloed is op de vruchtbaarheid.

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

Plenadren heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid en perioden van kortdurende draaiduizeligheid 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.

Uit een onderzoek van 12 weken bleek dat de frequentie en het type bijwerkingen van Plenadren dat eenmaal per dag als MR-tablet werd gegeven, en van driemaal daags hydrocortison-tabletten in het algemeen vergelijkbaar waren. Bij ongeveer één op de vijf patiënten was er een aanvankelijke toename in de frequentie van bijwerkingen; dit werd waargenomen tot acht weken na de overgang van conventionele hydrocortison-tabletten, drie keer per dag, op MR-tabletten die éénmaal per dag werden gegeven. Deze bijwerkingen (buikpijn, diarree, misselijkheid en vermoeidheid) zijn echter licht of matig, van voorbijgaande aard, van korte duur, maar het kan noodzakelijk zijn de dosis bij te stellen of bijkomende geneesmiddelen te gebruiken (zie ook rubriek 4.2). Vermoeidheid is gerapporteerd als zeer vaak voorkomend.

Tabel met bijwerkingen

Een totaal van 80 patiënten (173 patiëntjaren aan gegevens) is in klinische onderzoeken behandeld met Plenadren. Bijwerkingen uit een gecontroleerd onderzoek van drie maanden worden hieronder genoemd. De gegevens worden als volgt per systeem/orgaanklasse en frequentie weergegeven: 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).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: gastro-enteritis, infectie van de bovenste luchtwegen, virale infectie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: sedatie, draaiduizeligheid.

Oogaandoeningen

Vaak: droge ogen.

Maagdarfstelselaandoeningen

Vaak: slokdarmontsteking, misselijkheid, pijn in de bovenbuik, tanderosie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: jeukende uitslag.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: gewrichtszwelling.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Zeer vaak: vermoeidheid.

Onderzoeken
Vaak: HDL-verlaging, gewichtstoename.

Bovendien zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd voor andere hydrocortisonmiddelen die in hogere doses worden gegeven voor andere indicaties dan als vervangingstherapie voor bijnierschorsinsufficiëntie (frequenties niet bekend).

Immuunsysteemaandoeningen
Activering van een infectie (tuberculose, schimmel- en virale infecties 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 en psychose, slapeloosheid.

Oogaandoeningen
Verhoogde intraoculaire druk en cataract.

Maagdarmstelselaandoeningen
Dyspepsie en verergering van een reeds bestaande maagzweer.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Cushing-achtige symptomen, huidstriemen, echymosen, acne en hirsutisme, verstoorde wondgenezing.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Osteoporose met spontane botbreuken.

4.9 Overdosering

Verslagen met betrekking tot acute toxiciteit en/of sterfgevallen na hydrocortisonoverdosering zijn zeldzaam. Er is geen tegengif beschikbaar. De verschijnselen kunnen variëren van opwinding 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 ongewoon gevoelig maakt voor nadelige effecten van hydrocortison. In dat geval moet symptomatische behandeling naar behoefte worden begonnen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Corticosteroïden voor systemisch gebruik, glucocorticoïden.
ATC-code: H02AB09.

Farmacodynamische werking

Hydrocortison is een glucocorticoïde en de synthetische vorm van endogeen geproduceerd cortisol. Glucocorticoïden zijn belangrijke steroïden voor het intermediaire metabolisme, de immuunfunctie, het skeletspierstelsel en bindweefsel, en de hersenen. Cortisol is de belangrijkste glucocorticoïde die door de bijnierschors wordt afgescheiden.

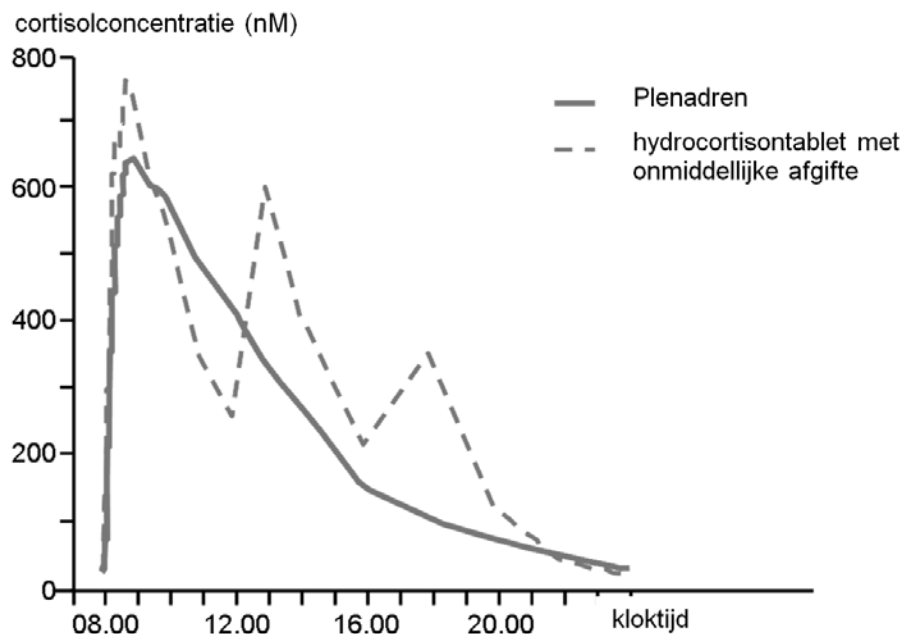
Van nature voorkomende glucocorticoïden (hydrocortison en cortisol), die ook zoutretentie-eigenschappen hebben, worden gebruikt als vervangingstherapie bij bijnierschorsinsufficiëntie. Ze worden ook gebruikt wegens hun krachtige ontstekingsremmende effecten bij aandoeningen van vele orgaansystemen. Glucocorticoïden veroorzaken krachtige en gevarieerde metabolische effecten. Bovendien veranderen ze de immunreacties van het lichaam op uiteenlopende prikkels.

Klinische werkzaamheid

Het cruciale onderzoek was een gerandomiseerd, 12 weken durend crossover-multicenteronderzoek in twee perioden bij 64 patiënten met primaire bijnierschorsinsufficiëntie. Elf van hen hadden bijkomende diabetes mellitus en elf hadden hypertensie. In het onderzoek werden tabletten met gereguleerde afgifte die eenmaal per dag werden gegeven, vergeleken met conventionele tabletten die drie keer per dag werden gegeven in dezelfde dagelijkse dosis hydrocortison (20 tot 40 mg).

Vergeleken met conventionele tabletten driemaal daags, resulteerden de MR-tabletten eenmaal daags in een verhoogde cortisolblootstelling tijdens de eerste vier uur na de inname in de ochtend, maar in een verminderde blootstelling in de late middag/avond en over de hele periode van 24 uur (Figuur 1).

Figuur 1. Waargenomen gemiddelde serumcortisolconcentratie versus kloktijd na enkelvoudige en meervoudige toediening bij patiënten met primaire bijnierschorsinsufficiëntie (n=62) na orale toediening van eenmaal daags gegeven Plenadren en driemaal daags gegeven hydrocortison.



5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt hydrocortison snel en goed opgenomen uit het maag-darmkanaal. Gerapporteerd is dat de absorptie meer dan 95% bedraagt voor een orale dosis van 20 mg (tabletten). Hydrocortison is een geneesmiddel uit klasse II volgens het biofarmaceutische classificatiesysteem (BCS). Het heeft een hoge doorlaatbaarheid voor de darm en een lage snelheid van oplossen, vooral bij hogere doses. Het tablet met gereguleerde afgifte heeft een coating aan de buitenkant die zorgt voor

een directe afgifte van het geneesmiddel en een kern voor verlengde afgifte. Het gedeelte voor directe afgifte verschaft een snel begin van de absorptie en het gedeelte voor de verlengde afgifte verschaft een uitgestrekter plasmaprofiel van cortisol. De biologische beschikbaarheid (AUC_{0-24h}) is 20% lager met het tablet met gereguleerde afgifte in vergelijking met dezelfde dagelijkse dosis hydrocortison die drie keer per dag als conventioneel tablet wordt ingenomen. Wanneer de orale dosis wordt verhoogd, neemt de totale plasmablootstelling van cortisol minder dan evenredig toe. De blootstelling nam drievoudig toe wanneer de dosis hydrocortison als tablet met gereguleerde afgifte toenam van 5 mg tot 20 mg.

De absorptiesnelheid van hydrocortison werd verminderd na voedselopname, wat leidde tot een vertraging in het bereiken van de maximale concentratie in plasma, veranderend van gemiddeld minder dan 1 uur tot meer dan 2,5 uur. Aan de andere kant was de mate van absorptie en de biologische beschikbaarheid bij benadering 30% hoger voor het tablet van 20 mg na voedselopname, vergeleken bij nuchtere maag, en er was geen gebrek in de absorptie of dumping van de dosis.

Distributie

In plasma is cortisol gebonden aan corticosteroïd-bindend globuline (CBG, ook transcortine genoemd) en albumine. De binding bedraagt ongeveer 90%.

Eliminatie

Er is gerapporteerd dat de terminale halfwaardetijd ongeveer 1,5 uur is na intraveneuze en orale toediening van hydrocortison-tabletten. De terminale halfwaardetijd van cortisol na toediening van Plenadren was ongeveer 3 uur en de afgifte van het preparaat was gereguleerd. Deze terminale halfwaardetijd is vergelijkbaar met de farmacokinetiek van endogeen cortisol dat ook wordt gereguleerd door afscheiding.

Hydrocortison (cortisol) is een lipofiel middel dat volledig wordt geëlimineerd via het metabolisme. Daarbij is de klaring laag en zijn dienovereenkomstig de extractieverhoudingen voor de darm en de lever laag.

Hydrocortison wordt volledig geëlimineerd via metabolisme met behulp van 11 β HSD type 1- en type 2-enzymen en CYP 3A4 in de lever en in perifere weefsels. CYP 3A4 is betrokken bij de klaring van cortisol door middel van 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.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

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 een ernstige nierfunctiestoornis invloed kan hebben op geneesmiddelen die volledig via metabolisme worden geëlimineerd, kan een bijstelling van de dosis noodzakelijk zijn.

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor kinderen of adolescenten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierexperimenten hebben aangetoond dat prenatale blootstelling aan zeer hoge doses glucocorticoïden misvormingen (gespleten verhemelte, skeletmisvormingen) kan induceren. Dieronderzoeken hebben ook aangetoond dat prenatale blootstelling aan hoge doses glucocorticoïden (maar lager dan teratogene doses) geassocieerd kan zijn met een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging, cardiovasculaire ziekte op volwassen leeftijd en permanente veranderingen in de dichtheid van glucocorticoïdreceptoren, de omzetsnelheid van neurotransmitters, en het gedrag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Hypromellose
Cellulose, microkristallijn
Zetmeel, voorgegelatineerd (maïs)
Colloïdaal silica, watervrij
Magnesiumstearaat

Coating

Macrogol (3350)
Polyvinylalcohol
Talk
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E 172)
IJzeroxide zwart (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-flessen met PP-schroefdeksel met 50 tabletten met gereguleerde afgifte.
Iedere kartonverpakking bevat één fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

DuoCort Pharma AB
Kullagatan 8-10

S-252 20 Helsingborg
Zweden
tel. +46 42 12 40 20
fax: +46 709 67 00 15

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ieder tablet met gereguleerde afgifte (MR-tablet) bevat 20 mg hydrocortison.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

De tabletten zijn rond (diameter 8 mm), bolvormig en wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie (bijnierschorschypofunctie) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Plenadren wordt gegeven als onderhoudstherapie. Orale vervangingsdoses moeten naargelang de klinische respons van de patiënt worden afgestemd. Een gebruikelijke onderhoudsdosering is 20-30 mg Plenadren per dag, eenmaal daags in de ochtend. Bij patiënten die nog enige eigen cortisolproductie hebben kan een lagere dosis voldoende zijn. De hoogste onderzochte onderhoudsdosis Plenadren is 40 mg. De laagst mogelijke onderhoudsdosis moet worden gebruikt. In omstandigheden waarin het lichaam wordt blootgesteld aan overmatige lichamelijke en/of geestelijke stress kunnen patiënten een aanvullende vervanging met hydrocortison-tabletten met directe afgifte nodig hebben, vooral in de middag/avond. Zie ook de rubriek 'Gebruik bij bijkomende ziekte', waar andere manieren worden beschreven om de dosis hydrocortison tijdelijk te verhogen.

Van een conventionele orale glucocorticoïdbehandeling overgaan op Plenadren

Wanneer patiënten overgaan van een driemaal daags gegeven conventionele orale hydrocortisonvervangingsstherapie op Plenadren, kan er een identieke totale dagdosis worden gegeven. Als gevolg van een geringere biologische beschikbaarheid van de dagelijkse dosis Plenadren, vergeleken met die van conventionele hydrocortison-tabletten die drie keer per dag worden gegeven (zie rubriek 5.2), moet de klinische respons worden gecontroleerd en kan een nadere afstemming van de dosis nodig zijn. Het laten overgaan van patiënten van hydrocortison-tabletten, tweemaal per dag gegeven, cortisonacetaat of synthetische glucocorticoïden op Plenadren is niet onderzocht, maar in deze gevallen wordt aanbevolen om over te gaan op een dagelijkse hydrocortisonequivalente dosis Plenadren; een specifieke dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn.

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 behandeling. Parenterale 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 (zie rubriek 4.4).

In minder ernstige omstandigheden waarbij parenterale 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 Plenadren dient te worden verhoogd door de onderhoudsdosis twee- of driemaal per dag toe te dienen met tussenpozen van 8 ± 2 uur (een verhoging van het aantal toedieningen, niet een verhoging van de ochtenddosis). Dit regime is gedocumenteerd bij meer dan 300 bijkomende ziekteperiodes binnen het klinische onderzoeksprogramma. De behandelende arts kan besluiten hydrocortison-tabletten met directe afgifte te geven in plaats van Plenadren, of dergelijke tabletten naast Plenadren. Het verhogen van de dosis hydrocortison op één enkel toedieningsmoment zorgt voor een minder dan evenredige verhoging van de totale plasmablootstelling van cortisol (zie rubriek 5.2). Zodra de bijkomende ziekteperiode voorbij is, kunnen de patiënten terugkeren naar de normale onderhoudsdosis Plenadren.

Bijzondere populaties

Ouderen

In het geval van een leeftijdsgerelateerd laag lichaamsgewicht wordt aanbevolen de klinische respons te monitoren en kan een bijstelling van de dosis naar een lagere dosis nodig zijn (zie ook rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden bijgesteld. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis wordt aanbevolen de klinische respons in beeld te houden en kan een bijstelling van de dosis nodig zijn (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden bijgesteld. In geval van een ernstige leverfunctiestoornis neemt de functionele levermassa af en zo ook het vermogen om hydrocortison te metaboliseren. Daarom wordt aanbevolen de klinische respons in beeld te houden en kan er een bijstelling van de dosis nodig zijn (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Plenadren bij kinderen/adolescenten onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Patiënten moeten de instructie krijgen om na het ontwaken Plenadren met een glas water in te nemen. Dit dient ten minste 30 minuten voor de inname van voedsel te geschieden, bij voorkeur rechtop en tussen 6.00 en 8.00 uur 's morgens. De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt en mag niet in stukken worden gedeeld, gekauwd of verpulverd. Indien meer dan één toediening per dag is voorgeschreven, moet de ochtenddosis volgens de instructies worden gegeven, latere doses kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijkomende infecties

Bij acute bijnierschorsinsufficiëntie moet parenterale toediening van hydrocortison in hoge doses, samen met natriumchlorideoplossing voor injectie (9 mg/ml, 0,9%) worden toegepast.

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.

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 hydrocortisondosis 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. Evenmin is er reden aan te nemen dat de hydrocortisondoses die worden gebruikt voor vervangingstherapie de respons op vaccins verminderen en het risico op gegeneraliseerde infectie met levende vaccins verhogen.

Maaglediging en motiliteitsstoornissen

Tabletten met gereguleerde afgifte (MR-tabletten) worden niet aanbevolen bij patiënten met een verhoogde maag-darmmotiliteit, i.e. chronische diarree. Vanwege het risico op een verminderde cortisolblootstelling moeten deze patiënten andere hydrocortisonpreparaten krijgen. Er zijn geen gegevens van patiënten met een bevestigde langzame maaglediging of een verminderde-motiliteitziekte/stoornis. Bij patiënten met deze aandoeningen moet de klinische respons worden gevolgd.

Het gebruiken van hogere doses hydrocortison dan normaal

Hoge (suprafysiologische) doses hydrocortison kunnen een verhoging van de bloeddruk, zout- en waterretentie en een verhoogde uitscheiding van kalium veroorzaken. Behandeling voor lange tijd met hogere dan fysiologische doses hydrocortison kan leiden tot klinische kenmerken die lijken op die van het syndroom van Cushing: toegenomen adipositas, obesitas in de buik, hypertensie en diabetes. Zo'n behandeling voor lange tijd kan leiden tot een verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Ouderdom en een lage BMI zijn bekende risicofactoren voor veel voorkomende bijwerkingen van farmacologische doses glucocorticoïden, zoals osteoporose, dun worden van de huid, diabetes mellitus, hypertensie en een verhoogde gevoeligheid voor infecties.

Alle glucocorticoïden verhogen de calciumuitscheiding en verlagen de snelheid van botremodellering. Er is gevonden 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.

Schildklierfunctie

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

De behandeling van primaire bijnierschorsinsufficiëntie rechtvaardigt vaak de toevoeging van een mineralocorticoïde.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Krachtige CYP 3A4-induceerders zoals fenytoïne, rifabutine, carbamazepine, barbituraten, rifampicine, Sint-Janskruid, en minder krachtige induceerders zoals de antiretrovirale geneesmiddelen efavirenz en nevirapine kunnen de metabolische klaring van cortisol 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 CYP 3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, telitromycine, claritromycine, ritonavir en grapefruitsap 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 corticosteroiden kan gedurende 3-4 dagen verminderd zijn na behandeling met mifepriston.

Bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die de maaglediging en -motiliteit beïnvloeden, moet de klinische respons in beeld worden gehouden, zie ook rubriek 4.4.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Plenadren 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 glucocorticoïden foetale afwijkingen en reproductietoxiciteit kunnen veroorzaken (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

Hydrocortison wordt uitgescheiden in de moedermelk. Plenadren kan worden gebruikt tijdens de borstvoeding. De doses hydrocortison die worden gebruikt voor vervangingstherapie hebben waarschijnlijk geen klinisch significante invloed op het kind. Zuigelingen van moeders die hoge doses systemische glucocorticoïden gedurende langere perioden innemen, lopen het risico op een onderdrukking van de bijnierschorsfunctie.

Vruchtbaarheid

Er is aangetoond dat patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie minder zwangerschappen hebben. Dit is hoogstwaarschijnlijk het gevolg van de onderliggende ziekte, maar er zijn geen aanwijzingen dat hydrocortison in vervangingstherapie-doses van invloed is op de vruchtbaarheid.

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

Plenadren heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid en perioden van kortdurende draaiduizeligheid 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.

Uit een onderzoek van 12 weken bleek dat de frequentie en het type bijwerkingen van Plenadren dat eenmaal per dag als MR-tablet werd gegeven, en van driemaal daags hydrocortison-tabletten in het algemeen vergelijkbaar waren. Bij ongeveer één op de vijf patiënten was er een aanvankelijke toename in de frequentie van bijwerkingen; dit werd waargenomen tot acht weken na de overgang van conventionele hydrocortison-tabletten, drie keer per dag, op MR-tabletten die éénmaal per dag werden gegeven. Deze bijwerkingen (buikpijn, diarree, misselijkheid en vermoeidheid) zijn echter licht of matig, van voorbijgaande aard, van korte duur, maar het kan noodzakelijk zijn de dosis bij te stellen of bijkomende geneesmiddelen te gebruiken (zie ook rubriek 4.2). Vermoeidheid is gerapporteerd als zeer vaak voorkomend.

Tabel met bijwerkingen

Een totaal van 80 patiënten (173 patiëntjaren aan gegevens) is in klinische onderzoeken behandeld met Plenadren. Bijwerkingen uit een gecontroleerd onderzoek van drie maanden worden hieronder genoemd. De gegevens worden als volgt per systeem/orgaanklasse en frequentie weergegeven: 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).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: gastro-enteritis, infectie van de bovenste luchtwegen, virale infectie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: sedatie, draaiduizeligheid.

Oogaandoeningen

Vaak: droge ogen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: slokdarmontsteking, misselijkheid, pijn in de bovenbuik, tanderosie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: jeukende uitslag.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: gewrichtszwelling.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Zeer vaak: vermoeidheid.

Onderzoeken
Vaak: HDL-verlaging, gewichtstoename.

Bovendien zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd voor andere hydrocortisonmiddelen die in hogere doses worden gegeven voor andere indicaties dan als vervangingstherapie voor bijnierschorsinsufficiëntie (frequenties niet bekend).

Immuunsysteemaandoeningen
Activering van een infectie (tuberculose, schimmel- en virale infecties 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 en psychose, slapeloosheid.

Oogaandoeningen
Verhoogde intraoculaire druk en cataract.

Maagdarmstelselaandoeningen
Dyspepsie en verergering van een reeds bestaande maagzweer.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Cushing-achtige symptomen, huidstriemen, echymosen, acne en hirsutisme, verstoorde wondgenezing.

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen
Osteoporose met spontane botbreuken.

4.9 Overdosering

Verslagen met betrekking tot acute toxiciteit en/of sterfgevallen na hydrocortisonoverdosering zijn zeldzaam. Er is geen tegengif beschikbaar. De verschijnselen kunnen variëren van opwinding 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 ongewoon gevoelig maakt voor nadelige effecten van hydrocortison. In dat geval moet symptomatische behandeling naar behoefte worden begonnen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Corticosteroïden voor systemisch gebruik, glucocorticoïden.
ATC-code: H02AB09.

Farmacodynamische werking

Hydrocortison is een glucocorticoïde en de synthetische vorm van endogeen geproduceerd cortisol. Glucocorticoïden zijn belangrijke steroïden voor het intermediaire metabolisme, de immunfunctie,

het skeletspierstelsel en bindweefsel, en de hersenen. Cortisol is de belangrijkste glucocorticoïde die door de bijnierschors wordt afgescheiden.

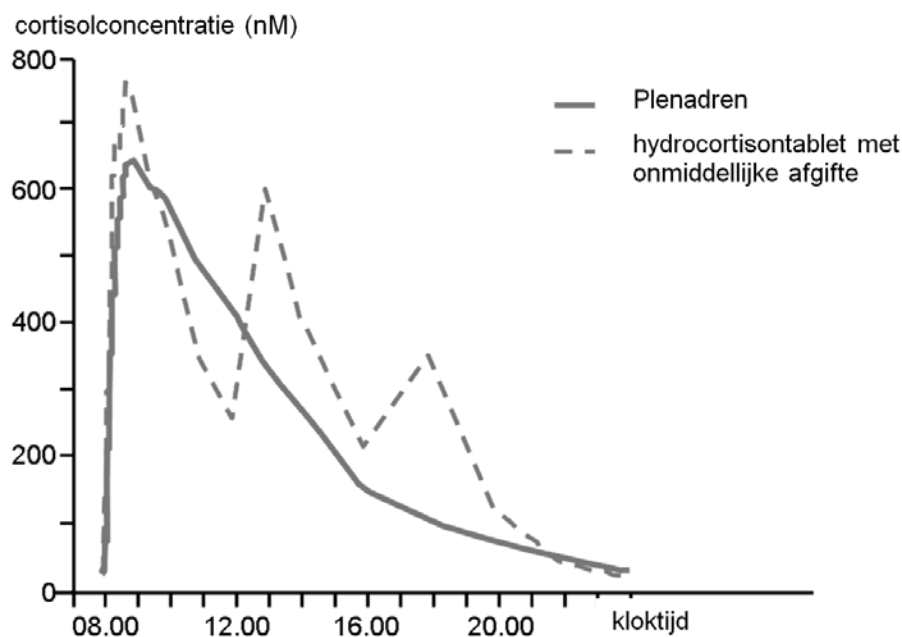
Van nature voorkomende glucocorticoïden (hydrocortison en cortisol), die ook zoutretentie-eigenschappen hebben, worden gebruikt als vervangingstherapie bij bijnierschorsinsufficiëntie. Ze worden ook gebruikt wegens hun krachtige ontstekingsremmende effecten bij aandoeningen van vele orgaansystemen. Glucocorticoïden veroorzaken krachtige en gevarieerde metabolische effecten. Bovendien veranderen ze de immunreacties van het lichaam op uiteenlopende prikkels.

Klinische werkzaamheid

Het cruciale onderzoek was een gerandomiseerd, 12 weken durend crossover-multicenteronderzoek in twee perioden bij 64 patiënten met primaire bijnierschorsinsufficiëntie. Elf van hen hadden bijkomende diabetes mellitus en elf hadden hypertensie. In het onderzoek werden tabletten met gereguleerde afgifte die eenmaal per dag werden gegeven, vergeleken met conventionele tabletten die drie keer per dag werden gegeven in dezelfde dagelijkse dosis hydrocortison (20 tot 40 mg).

Vergeleken met conventionele tabletten driemaal daags, resulteerden de MR-tabletten eenmaal daags in een verhoogde cortisolblootstelling tijdens de eerste vier uur na de inname in de ochtend, maar in een verminderde blootstelling in de late middag/avond en over de hele periode van 24 uur (Figuur 1).

Figuur 1. Waargenomen gemiddelde serumcortisolconcentratie versus kloktijd na enkelvoudige en meervoudige toediening bij patiënten met primaire bijnierschorsinsufficiëntie (n=62) na orale toediening van eenmaal daags gegeven Plenadren en driemaal daags gegeven hydrocortison.



5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt hydrocortison snel en goed opgenomen uit het maagdarmkanaal. Gerapporteerd is dat de absorptie meer dan 95% bedraagt voor een orale dosis van 20 mg (tabletten). Hydrocortison is een geneesmiddel uit klasse II volgens het biofarmaceutische classificatiesysteem (BCS). Het heeft een hoge doorlaatbaarheid voor de darm en een lage snelheid van oplossen, vooral bij hogere doses. Het tablet met gereguleerde afgifte heeft een coating aan de buitenkant die zorgt voor een directe afgifte van het geneesmiddel en een kern voor verlengde afgifte. Het gedeelte voor directe afgifte verschaft een snel begin van de absorptie en het gedeelte voor de verlengde afgifte verschaft een uitgestrekter plasmaprofiel van cortisol. De biologische beschikbaarheid (AUC_{0-24h}) is 20% lager

met het tablet met gereguleerde afgifte in vergelijking met dezelfde dagelijkse dosis hydrocortison die drie keer per dag als conventioneel tablet wordt ingenomen. Wanneer de orale dosis wordt verhoogd, neemt de totale plasmablootstelling van cortisol minder dan evenredig toe. De blootstelling nam drievoudig toe wanneer de dosis hydrocortison als tablet met gereguleerde afgifte toenam van 5 mg tot 20 mg.

De absorptiesnelheid van hydrocortison werd verminderd na voedselopname, wat leidde tot een vertraging in het bereiken van de maximale concentratie in plasma, veranderend van gemiddeld minder dan 1 uur tot meer dan 2,5 uur. Aan de andere kant was de mate van absorptie en de biologische beschikbaarheid bij benadering 30% hoger voor het tablet van 20 mg na voedselopname, vergeleken bij nuchtere maag, en er was geen gebrek in de absorptie of dumping van de dosis.

Distributie

In plasma is cortisol gebonden aan corticosteroïd-bindend globuline (CBG, ook transcortine genoemd) en albumine. De binding bedraagt ongeveer 90%.

Eliminatie

Er is gerapporteerd dat de terminale halfwaardetijd ongeveer 1,5 uur is na intraveneuze en orale toediening van hydrocortison-tabletten. De terminale halfwaardetijd van cortisol na toediening van Plenadren was ongeveer 3 uur en de afgifte van het preparaat was gereguleerd. Deze terminale halfwaardetijd is vergelijkbaar met de farmacokinetiek van endogeen cortisol dat ook wordt gereguleerd door afscheiding.

Hydrocortison (cortisol) is een lipofiel middel dat volledig wordt geëlimineerd via het metabolisme. Daarbij is de klaring laag en zijn dienovereenkomstig de extractieverhoudingen voor de darm en de lever laag.

Hydrocortison wordt volledig geëlimineerd via metabolisme met behulp van 11 β HSD type 1- en type 2-enzymen en CYP 3A4 in de lever en in perifere weefsel. CYP 3A4 is betrokken bij de klaring van cortisol door middel van 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.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

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 een ernstige nierfunctiestoornis invloed kan hebben op geneesmiddelen die volledig via metabolisme worden geëlimineerd, kan een bijstelling van de dosis noodzakelijk zijn.

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor kinderen of adolescenten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierexperimenten hebben aangetoond dat prenatale blootstelling aan zeer hoge doses glucocorticoïden misvormingen (gespleten verhemelte, skeletmisvormingen) kan induceren. Dieronderzoeken hebben ook aangetoond dat prenatale blootstelling aan hoge doses glucocorticoïden (maar lager dan teratogene doses) geassocieerd kan zijn met een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging, cardiovasculaire ziekte op volwassen leeftijd en permanente veranderingen in de dichtheid van glucocorticoïdreceptoren, de omzetsnelheid van neurotransmitters, en het gedrag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Hypromellose
Cellulose, microkristallijn
Zetmeel, voorgegelatineerd (maïs)
Colloïdaal silica, watervrij
Magnesiumstearaat

Coating

Macrogol (3350)
Polyvinylalcohol
Talk
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-flessen met PP-schroefdeksel met 50 tabletten met gereguleerde afgifte.
Iedere kartonverpakking bevat één fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

DuoCort Pharma AB
Kullagatan 8-10
S-252 20 Helsingborg
Zweden

tel. +46 42 12 40 20
fax: +46 709 67 00 15

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Recipharm Stockholm AB
Lagervägen 7
SE-136 50 Jordbro
Zweden

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- ***Geneesmiddelenbewakingsstelsel***

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingsstelsel, opgenomen in deel 1.8.1. van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

- ***Risk Management Plan (RMP)***

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan zoals overeengekomen in het Risk Management Plan, opgenomen in deel 1.8.2. van de handelsvergunning, en in enige daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van de CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie;
- binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt;
- op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau.

- ***Voorwaarden of beperkingen met betrekking tot het veilig en effectief gebruik van het geneesmiddel***

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENSTE KARTONNEN VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Plenadren 5 mg tabletten met gereguleerde afgifte
hydrocortison

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Ieder tablet met gereguleerde afgifte bevat 5 mg hydrocortison.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet met gereguleerde afgifte
50 tabletten met gereguleerde afgifte.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de tabletten in zijn geheel in; de tabletten niet in stukken delen, verpulveren of kauwen.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

DuoCort Pharma AB
Kullagatan 8-10
S-252 20 Helsingborg
Zweden

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Plenadren 5 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Plenadren 5 mg tabletten met gereguleerde afgifte

hydrocortison
oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 tabletten met gereguleerde afgifte

6. OVERIGE

DuoCort Pharma AB

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENSTE KARTONNEN VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte
hydrocortison

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Ieder tablet met gereguleerde afgifte bevat 20 mg hydrocortison.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet met gereguleerde afgifte
50 tabletten met gereguleerde afgifte.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de tabletten in zijn geheel in; de tabletten niet in stukken delen, verpulveren of kauwen.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

DuoCort Pharma AB
Kullagatan 8-10
S-252 20 Helsingborg
Zweden

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Plenadren 20 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte

hydrocortison
oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 tabletten met gereguleerde afgifte

6. OVERIGE

DuoCort Pharma AB

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Plenadren 5 mg tabletten met gereguleerde afgifte Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte Hydrocortison

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Plenadren bevat het bestanddeel hydrocortison (soms cortisol genoemd). Hydrocortison is een glucocorticoïd. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die corticosteroiden worden genoemd. Glucocorticoïden komen van nature in het lichaam voor, en helpen om uw algemene gezondheid en welzijn in stand te houden.

Plenadren wordt bij volwassenen gebruikt om een aandoening te behandelen die bekendstaat als bijnierschorsinsufficiëntie, of cortisoldeficiëntie. Bijnierschorsinsufficiëntie doet zich voor wanneer uw bijniere(n) (die net boven de nieren liggen) niet voldoende van het hormoon cortisol produceren. Patiënten die gedurende lange tijd (chronisch) lijden aan bijnierschorsinsufficiëntie hebben een vervangingstherapie nodig om te kunnen overleven.

Plenadren vervangt het natuurlijke cortisol dat ontbreekt bij bijnierschorsinsufficiëntie. Het geneesmiddel levert gedurende de hele dag hydrocortison aan uw lichaam. Het cortisolniveau in uw bloed neemt snel toe tot een maximumniveau, ongeveer 1 uur nadat u het tablet in de ochtend heeft ingenomen, en neemt vervolgens in de loop van de dag geleidelijk aan af. Laat in de avond en 's nachts, wanneer de niveaus laag horen te zijn, is er geen of bijna geen cortisol meer in het bloed aanwezig.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Wanneer u een aandoening heeft waardoor u dit geneesmiddel niet kunt innemen of wanneer het geneesmiddel niet goed uit uw maag wordt opgenomen. Dit kan gebeuren wanneer u maagproblemen heeft met braken en/of diarree. In deze omstandigheden wordt u geadviseerd

- als u korte tijd of tijdelijk ziek bent zoals een infectie, koorts, of wanneer u in omstandigheden verkeert die zeer veel lichamelijke stress veroorzaken, zoals een chirurgische ingreep: het lichaam kan niet de aanvullende hoeveelheid cortisol produceren die in deze omstandigheden nodig is, waardoor de dosis tijdelijk moet worden verhoogd. Raadpleeg uw arts over hoe u in deze omstandigheden moet handelen. Als u een chirurgische ingreep moet ondergaan, laat dan voor de ingreep uw arts/tandarts weten dat u dit geneesmiddel gebruikt;
- als uw algemene gezondheid om een andere reden achteruitgaat, ondanks dat u uw geneesmiddel volgens voorschrift gebruikt, zoek dan onmiddellijk medische hulp;
- als uw schildklier niet normaal werkt. Neem contact op met uw arts omdat uw dosis Plenadren misschien bijgesteld moet worden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Plenadren is niet onderzocht bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Plenadren nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft, en voor vitaminen en kruidengeneesmiddelen. Wanneer u voor lange tijd wordt behandeld met geneesmiddelen tegen infecties (antibiotica), moet de dosis Plenadren misschien worden bijgesteld door uw arts. Als u Plenadren gebruikt met mifepriston, een behandeling die wordt gebruikt om een zwangerschap te beëindigen, kan het effect van Plenadren worden verminderd.

U moet ook contact opnemen met uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat de dosis Plenadren misschien moet worden veranderd:

- Fenytoïne, carbamazepine en barbituraten – gebruikt voor de behandeling van epilepsie.
- Rifampicine of rifabutine – gebruikt voor de behandeling van tuberculose.
- Ritonavir, efavirenz en nevirapine – gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie.
- Sint-Janskruid – gebruikt voor de behandeling van depressie en andere aandoeningen.
- Ketoconazol, itraconazol, posaconazol en voriconazol – gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties.
- Erytromycine, telitromycine en claritromycine – gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Neem dit geneesmiddel niet in met grapefruitsap omdat het sap onverenigbaar is met de werking van dit geneesmiddel.

Zwangerschap

Het is belangrijk dat u de behandeling met Plenadren tijdens de zwangerschap voortzet. Het is niet waarschijnlijk dat Plenadren-behandeling bij zwangere vrouwen met bijnierschorsinsufficiëntie nadelige uitwerkingen op de moeder en/of de baby zal hebben. U moet contact opnemen met uw arts als u zwanger wordt, omdat de dosis Plenadren misschien moet worden bijgesteld.

Borstvoeding

U kunt tijdens de Plenadren-behandeling borstvoeding blijven geven. Hydrocortison wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet waarschijnlijk dat de doses hydrocortison die worden gebruikt voor vervangingstherapie enig effect op het kind zullen hebben. Praat echter met uw arts als u van plan bent om uw baby borstvoeding te geven.

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Plenadren kan een kleine invloed hebben op uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er is melding gemaakt van extreme moeheid en perioden van kortdurende draaiduizeligheid. Slecht behandelde of onbehandelde bijnierschorsinsufficiëntie vermindert uw vermogen zich te concentreren en zal invloed hebben op uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Het is daarom belangrijk om dit geneesmiddel volgens de instructies van uw arts te gebruiken wanneer u een auto bestuurt of machines gebruikt. Als u dergelijke klachten heeft, bestuur dan geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines totdat u de kwestie met uw arts heeft besproken.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De dosis is op u afgestemd en wordt beslist door uw arts.

- Wanneer u in de ochtend wakker wordt, neem dan de Plenadren-tabletten in hun geheel met een glas water in. Dit moet u minstens 30 minuten vóór het ontbijt doen, bij voorkeur tussen 6.00 en 8.00 uur 's ochtends.
- Blijf daarbij bij voorkeur rechtop.
- De tabletten mogen niet in stukken worden gedeeld, verpulverd of gekauwd. Deze tabletten leveren gedurende de hele dag hydrocortison aan uw lichaam. Als ze worden gedeeld, verpulverd of gekauwd kan dit er voor zorgen dat de hydrocortisondosis in het tablet niet de hele dag beslaat, wat wel de bedoeling is.

Wanneer zijn aanvullende doses Plenadren nodig?

Bij tijdelijke of kortdurende ziekten, zoals infectie, koorts, of bij lichamelijke stress zoals een chirurgische ingreep zult u meer hydrocortison nodig hebben omdat het lichaam niet de extra hoeveelheid cortisol kan produceren die in deze omstandigheden nodig is. De dosis moet daarom tijdelijk worden verhoogd en uw arts kan u adviseren om andere hydrocortison-tabletten te gebruiken in plaats van, of naast Plenadren. Bespreek dit met uw arts en volg de instructies op over hoe u moet handelen in deze omstandigheden.

De dagelijkse dosis Plenadren moet misschien worden verdubbeld of verdrievoudigd bij mildere aandoeningen zoals een lichte infectie of stress. U moet de tweede dosis Plenadren dan 6 tot 10 uur na de ochtenddosis innemen. Als het niet voldoende is om de dagelijkse dosis te verdubbelen, moet u 6 tot 10 uur na de tweede dosis een derde dosis innemen (tussenpozen van 6-10 uur tussen doses). Wanneer u genezen bent, keer dan terug naar uw normale onderhoudsdosis Plenadren.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Wanneer u gedurende meer dan een paar dagen een te hoge dosis Plenadren heeft gebruikt, kan dat schadelijk zijn voor uw gezondheid. Uw bloeddruk kan hoger worden, uw gewicht kan toenemen en uw bloedsuikergehalte kan te hoog worden. Een verhoogde dosis Plenadren is af en toe nodig om het lichaam verhoogde stress zoals koorts te kunnen laten bestrijden. Als extra doses Plenadren vaak en regelmatig nodig zijn, dient u contact op te nemen met uw arts om uw onderhoudsdosis opnieuw te berekenen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent uw tablet in de ochtend in te nemen, neem deze dan zo snel mogelijk in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stoppen met het innemen van Plenadren kan levensbedreigend zijn. Het is daarom belangrijk om Plenadren te blijven innemen zoals uw arts dat heeft voorgeschreven. Stop niet met het innemen van Plenadren zonder uw arts te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Plenadren bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u uw behandeling wijzigt waarbij u overgaat van andere hydrocortison-tabletten op Plenadren, dan kunt u gedurende de eerste weken last krijgen van bijwerkingen: maagpijn, een misselijk gevoel en moeheid. Ze zullen normaal gesproken in de loop van de tijd verdwijnen; als dat niet het geval is, neem dan contact op met uw arts.

Bijwerkingen van Plenadren:

Zeer vaak (treft meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- moeheid.

Vaak (treft 1 tot 10 op de 100 gebruikers):

- diarree en braken, keelpijn/verkoudheid, griepachtige ziekte die wordt veroorzaakt door een virusinfectie;
- verlaging van cholesterol (goed cholesterol) in het bloed (aangetoond bij bloedonderzoek), gewichtstoename;
- tandbederf;
- slaperigheid, duizeligheid;
- droge ogen; de ogen kunnen zanderig aanvoelen met irritatie;
- maagpijn/maagzuur, misselijkheid;
- jeukerige uitslag;
- zwelling van de gewrichten.

Er zijn nog meer bijwerkingen gerapporteerd voor andere hydrocortisongeneesmiddelen. Deze geneesmiddelen worden ook gegeven voor andere indicaties dan vervangingstherapie voor bijnierschorsinsufficiëntie, vaak in hogere doses. De frequenties van deze mogelijke bijwerkingen zijn niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Praat met uw arts als u last heeft van een van deze bijwerkingen.

Niet bekend:

- grotere gevoeligheid voor infectie;
- diabetes of problemen met bloedsuikerniveaus (aangetoond bij bloedonderzoek);
- zout- en waterretentie wat leidt tot zwelling en een verhoogde bloeddruk (aangetoond bij medisch onderzoek) en een laag kaliumniveau in het bloed;
- stemmingswisselingen zoals gevoelens van te grote opgewondenheid of het contact met de werkelijkheid te verliezen;
- moeite met slapen;
- verhoogde druk in het oog (glaucoom), vertroebeling van de ooglenzen (cataract);
- maagzuur, verergering van een bestaande maagzweer;
- verzwakking van de botten – dit kan botbreuken veroorzaken;
- huidstriemen, blauwe plekken, acne-achtige uitslag, overmatige groei van gezichtshaar, langzame wondgenezing.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen zo niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is hydrocortison.

Plenadren 5 mg: ieder tablet met gereguleerde afgifte bevat 5 mg hydrocortison.

Plenadren 20 mg: ieder tablet met gereguleerde afgifte bevat 20 mg hydrocortison.

De andere stoffen in dit middel zijn: hypromellose (E464), microkristallijne cellulose (E460), voorgegelatiniseerd zetmeel, colloïdaal watervrij silica (E551) en magnesiumstearaat. Het coatingsysteem bestaat uit een mengsel van macrogol (3350), polyvinylalcohol, talk (E553b) en titaanoxide (E171). De tabletten van 5 mg bevatten ook rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172) en zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Plenadren eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De tabletten met gereguleerde afgifte zijn rond (diameter 8 mm) en bolvormig.

De tabletten van 5 mg zijn roze. De tabletten van 20 mg zijn wit.

Plenadren wordt geleverd in flessen met een schroefdeksel die 50 tabletten bevatten; iedere kartonverpakking bevat één fles.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning
voor het in de handel
brengen:

DuoCort Pharma AB
Kullagatan 8
S-252 20 Helsingborg
Zweden

Fabrikant:

Recipharm Stockholm AB
Lagervägen 7
S-136 50 Jordbro
Zweden

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.