

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Plenadren 5 mg tabletten met gereguleerde afgifte
Elke tablet met gereguleerde afgifte (MR-tablet) bevat 5 mg hydrocortison.

Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte
Elke tablet met gereguleerde afgifte (MR-tablet) bevat 20 mg hydrocortison.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

Plenadren 5 mg tabletten met gereguleerde afgifte
De tabletten zijn rond (diameter 8 mm), bolvormig en roze.

Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte
De tabletten zijn rond (diameter 8 mm), bolvormig en wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie (bijnierschorshypofunctie) 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 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 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 hydrocortisonvervangings therapie 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, bij voorkeur intraveneuze behandeling. Intraveneuze toediening van hydrocortison wordt gepast geacht tijdens voorbijgaande ziekteperiodes. Hieronder vallen ernstige infecties, in het bijzonder gastro-enteritis die gepaard gaat met braken en/of diarree, hoge koorts ongeacht de oorzaak, of zware lichamelijke stress, zoals ernstige ongelukken of operatieve ingrepen onder volledige narcose (zie rubriek 4.4).

In minder ernstige omstandigheden waarbij intraveneuze toediening van hydrocortison niet nodig is, bijvoorbeeld milde infecties, koorts ongeacht de oorzaak en stressvolle omstandigheden zoals kleine chirurgische procedures, moet de normale orale dagelijkse vervangingsdosis tijdelijk worden verhoogd; de totale dagelijkse dosis dient te worden verhoogd door de 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 hydrocortisontabletten met directe afgifte te geven in plaats van Plenadren, of dergelijke tabletten aan de behandeling toe te voegen. 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.

Bijzondere populaties

Ouderen

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Acute bijnierschorsinsufficiëntie

Acute bijnierschorsinsufficiëntie kan ontstaan bij patiënten die bekend zijn met bijnierschorsinsufficiëntie bij wie de dagelijkse dosering niet volstaat of die zich in omstandigheden met een verhoogde behoefte aan cortisol bevinden. Er zijn voorvallen gemeld bij patiënten die met Plenadren werden behandeld. Bij patiënten met acute bijnierschorsinsufficiëntie kan een bijniercrisis ontstaan. Daarom dienen patiënten ingelicht te worden over de verschijnselen en symptomen van acute bijnierschorsinsufficiëntie en bijniercrisis en moeten zij onmiddellijk medische hulp inroepen.

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

Bijkomende infecties

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 geregleerde afgifte (MR-tabletten) worden niet aanbevolen bij patiënten met een verhoogde maag-darmmotiliteit, i.e. chronische diarree, vanwege het risico op een verminderde cortisolblootstelling. 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.

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

Schildklierfunctie

Patiënten met 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 corticosteroïden 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 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 tijdens borstvoeding worden gebruikt. 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 vervangingstherapiedoses van invloed is op de vruchtbaarheid.

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

Plenadren heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op 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 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 gereguleerde afgifte van hydrocortison. Bijwerkingen uit deze onderzoeken en postmarketingervaring worden hieronder genoemd. De gegevens worden als volgt per systeem/orgaanklasse en frequentie weergegeven:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen	
	Zeer vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Vertigo Hoofdpijn	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Bovenbuikpijn Nausea
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus Rash
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	

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.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Dyspepsie en verergering van een reeds bestaande maagzweer.

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Osteoporose met spontane botbreuken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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 effecten

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.

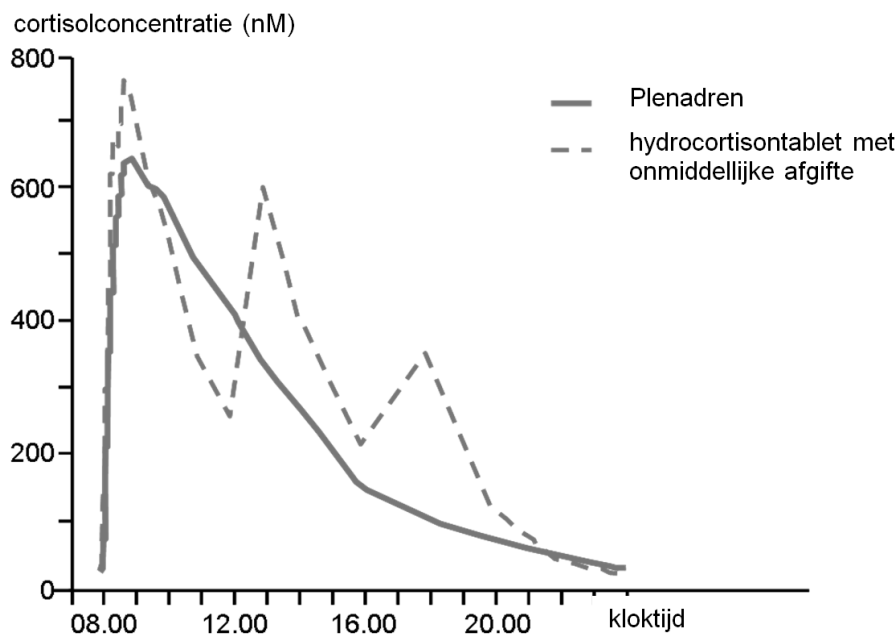
Van nature voorkomende glucocorticoïden (hydrocortison en cortisol), die ook zoutretentie-eigenschappen hebben, worden gebruikt als vervangingstherapie bij bijnierschorsinsufficiëntie. Ze worden ook gebruikt wegens hun krachtige ontstekingsremmende effecten bij aandoeningen van vele orgaansystemen. Glucocorticoïden veroorzaken krachtige en gevarieerde metabolische effecten. Bovendien veranderen ze de immuunreacties 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 werkzame stof 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. De 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 de tablet met gereguleerde afgifte in vergelijking met dezelfde dagelijkse dosis hydrocortison die drie keer per dag als conventionele 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 de 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 hydrocortisontabletten. 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 perifeer 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

Tabletkern

Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Voorgegelatineerd zetmeel (maïs)
Colloïdaal, watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Tabletcoating

Plenadren 5 mg tabletten met vertraagde afgifte

Macrogol (3350)
Polyvinylalcohol
Talk
Titaandioxide (E171)
IJzeroxiderood (E172)
IJzeroxidegeel (E 172)
IJzeroxidezwart (E172)

Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte

Macrogol (3350)
Polyvinylalcohol
Talk
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 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 die 50 tabletten met gereguleerde afgifte bevatten.

Doos die 1 fles met 50 tabletten met gereguleerde afgifte bevat.

Doos die 2 flessen met 50 tabletten met gereguleerde afgifte bevat (100 tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Ierland
medinfoEMA@takeda.com

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

Plenadren 5 mg tabletten met gereguleerde afgifte

EU/1/11/715/001

EU/1/11/715/003

Plenadren 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte

EU/1/11/715/002

EU/1/11/715/006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 november 2011

Datum van laatste verlenging: 8 augustus 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2022

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