Plenadren 20 mg-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 20 mg Hydrocortison.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung.
Die Tabletten sind rund (8 mm Durchmesser), gewölbt und weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Nebenniereninsuffizienz bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Plenadren wird als Erhaltungstherapie gegeben. Die oralen Substitutionsdosen müssen entsprechend dem klinischen Ansprechen individuell angepasst werden. Eine übliche Erhaltungsdosis ist 20-30 mg Plenadren pro Tag einmal täglich morgens. Bei Patienten mit teilweise erhaltener endogener Cortisolproduktion kann eine niedrigere Dosis ausreichen. Die höchste untersuchte Erhaltungsdosis ist 40 mg. Die niedrigstmögliche Erhaltungsdosis sollte angewendet werden. Wenn der Körper erhöhtem körperlichem und/oder psychischem Stress ausgesetzt ist, kann eine zusätzliche Substitution mit Hydrocortison-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung erforderlich sein, besonders nachmittags/abends; siehe hierzu auch den Abschnitt „Anwendung bei interkurrenten Erkrankungen“, in dem weitere Möglichkeiten der vorübergehenden Erhöhung der Dosis von Hydrocortison beschrieben werden.

Wechsel von konventioneller oraler Glucocorticoid-Therapie auf Plenadren

Bei Umstellung von Patienten von der konventionellen oralen Hydrocortisonersatztherapie mit dreimal täglicher Einnahme auf Plenadren kann eine identische Gesamttagesdosis gegeben werden. Aufgrund einer geringeren Bioverfügbarkeit der Tagesdosis von Plenadren verglichen mit der konventioneller Hydrocortison-Tabletten, die dreimal täglich eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2), muss das klinische Ansprechen überwacht und die Dosis gegebenenfalls individuell angepasst werden. Die Umstellung von Patienten von zweimal täglich eingenommenen Hydrocortison-Tabletten, Cortisonacetat oder synthetischen Glucocorticoiden auf Plenadren wurde nicht untersucht. In diesen Fällen wird jedoch ein Wechsel zu einer hydrocortisonäquivalenten Tagesdosis von Plenadren empfohlen; eine weitere individuelle Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Anwendung bei interkurrenten Erkrankungen

Bei interkurrenten Erkrankungen ist das Risiko der Entwicklung einer akuten Nebenniereninsuffizienz unbedingt zu beachten.
In ernsten Situationen ist unverzüglich eine Dosiserhöhung erforderlich, und die orale Verabreichung von Hydrocortison muss durch parenterale Therapie ersetzt werden. Die parenterale Verabreichung von Hydrocortison ist während vorübergehender Erkrankungsepisoden wie schweren Infektionen, insbesondere mit Erbrechen und/oder Durchfall einhergehende Gastroenteritis, bei hohem Fieber jeglicher Ursache oder bei starken körperlichen Belastungen, wie zum Beispiel schweren Unfällen oder Operationen unter Narkose, angezeigt (siehe Abschnitt 4.4).
In weniger schweren Situationen, wenn keine parenterale Verabreichung von Hydrocortison erforderlich ist, zum Beispiel bei leichten Infektionen, Fieber jeglicher Ursache und Stresssituationen wie etwa kleineren chirurgischen Eingriffen, muss die normale tägliche orale Substitutionsdosis vorübergehend erhöht werden. Die Gesamttagesdosis von Plenadren sollte erhöht werden, indem die Erhaltungsdosis zwei- oder dreimal täglich in Abständen von 8 ± 2 Stunden gegeben wird (d.h. nicht durch Erhöhung der morgendlichen Dosis, sondern durch häufigere Verabreichung der Dosis). Dieses Therapieschema wurde innerhalb des klinischen Studienprogramms bei über 300 Episoden von interkurrenten Erkrankungen dokumentiert. Es liegt im Ermessen des behandelnden Arztes, Hydrocortison-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung anstelle von Plenadren oder zusätzlich zu Plenadren zu verabreichen. Die Erhöhung der Dosis von Hydrocortison bei einer Einnahme erhöht die Gesamtplasmakonzentration von Cortisol weniger als proportional (siehe Abschnitt 5.2). Nach Abklingen der interkurrenten Erkrankungsepisode können die Patienten wieder zur normalen Erhaltungsdosis von Plenadren zurückkehren.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei altersbedingter Gewichtsabnahme wird eine Überwachung des klinischen Ansprechens empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung auf eine niedrigere Dosis erforderlich sein (siehe auch Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Überwachung des klinischen Ansprechens empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei schwerer

Leberfunktionsstörung nimmt die funktionelle Lebermasse und damit die Fähigkeit zur Metabolisierung von Hydrocortison ab. Deshalb wird eine Überwachung des klinischen Ansprechens empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Plenadren bei Kindern/Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Patienten sollten angewiesen werden, Plenadren nach dem Aufwachen mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück mit einem Glas Wasser einzunehmen, vorzugsweise aufrecht stehend und zwischen 6:00 Uhr und 8:00 Uhr morgens. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geteilt, zerkaut oder zerkleinert werden. Wenn mehr als eine tägliche Einnahme erforderlich ist, soll die morgendliche Dosis wie angewiesen eingenommen werden, und zusätzliche Dosen später am Tag können mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gleichzeitige Infektionen

Bei akuter Nebenniereninsuffizienz ist die parenterale Gabe von Hydrocortison in hohen Dosen zusammen mit isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion erforderlich.

Bei vorübergehenden Erkrankungen, wie zum Beispiel leichten Infektionen, Fieber jeglicher Ursache, oder Stresssituationen wie kleineren chirurgischen Eingriffen, muss die tägliche Substitutionsdosis vorübergehend erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2, „Anwendung bei interkurrenten Erkrankungen“). Der Patient muss genau instruiert werden, wie er sich in diesen Situationen zu verhalten hat, und außerdem angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls eine akute Verschlimmerung eintreten sollte. Dies gilt insbesondere in Fällen von Gastroenteritis, Erbrechen und/oder Durchfall mit Flüssigkeits- und Salzverlust sowie unzureichender Resorption von oralem Hydrocortison.

Bei Patienten mit gleichzeitiger Nebenniereninsuffizienz und retroviraler Infektion, wie z.B. HIV-Infektion, ist eine sorgfältige Dosisanpassung erforderlich, da es zu potenziellen Wechselwirkungen zwischen antiretroviralen Arzneimitteln und einer infolge der Infektion erhöhten Hydrocortisonkonzentration kommen kann.

Wissenschaftliche Berichte belegen keine immunsuppressiven Wirkungen von Hydrocortison in Dosen, die zur Ersatztherapie bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz angewendet wurden. Deshalb besteht kein Grund zu der Annahme, dass Substitutionsdosen von Hydrocortison systemische Infektionen verschlimmern oder ihren Ausgang verschlechtern. Darüber hinaus besteht kein Grund, anzunehmen, dass die zur Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz verwendeten Dosen von Hydrocortison das Ansprechen auf Impfstoffe beeinträchtigen und das Risiko einer generalisierten Infektion mit Lebendimpfstoffen erhöhen könnten.

Magenentleerungs- und -motilitätsstörungen

Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung werden bei Patienten mit erhöhter gastrointestinaler Motilität, d.h. chronischem Durchfall, aufgrund des Risikos einer beeinträchtigten Cortisolexposition nicht empfohlen. Diese Patienten sind mit anderen Darreichungsformen von Hydrocortison zu behandeln. Es liegen keine Daten bei Patienten mit bestätigter langsamer Magenentleerung oder Erkrankung/Störung mit verminderter Motilität vor. Das klinische Ansprechen sollte bei Patienten mit diesen Störungen überwacht werden.

Anwendung höherer Dosen von Hydrocortison als normal

Hohe (supraphysiologische) Dosierungen von Hydrocortison können eine Blutdruckerhöhung, Salz- und Wasserretention und erhöhte Ausscheidung von Kalium verursachen. Die Langzeitbehandlung mit höheren als physiologischen Hydrocortison-Dosen kann zu klinischen Symptomen führen, die dem Bild des Cushing-Syndroms mit Stammfettsucht, abdominaler Adipositas, Hypertonie und Diabetes ähneln und daher ein erhöhtes Risiko der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zur Folge haben.

Das Alter und niedriger Körpermasseindex sind bekannte Risikofaktoren für häufige unerwünschte Reaktionen auf pharmakologische Dosen von Glucocorticoiden, wie zum Beispiel Osteoporose, Hautatrophie, Diabetes mellitus, Hypertonie und erhöhte Anfälligkeit für Infektionen.

Alle Glucocorticoide erhöhen die Calciumausscheidung und reduzieren die Knochenumbaurate. Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit Nebenniereninsuffizienz unter langfristiger Glucocorticoidersatztherapie eine verminderte Knochenmineraldichte haben.

Die längere Anwendung hoher Dosen von Glucocorticoiden kann posteriore subkapsuläre Katarakte und Glaukome mit möglicher Schädigung des Sehnervs hervorrufen. Derartige Wirkungen wurden bei Patienten unter Ersatztherapie mit Glucocorticoiden in Dosen, die bei Nebenniereninsuffizienz verwendet werden, nicht beobachtet.

Bei systemischer Verabreichung von Glucocorticoiden können unerwünschte psychiatrische Reaktionen auftreten. Dies kann während des Beginns der Behandlung und bei Dosisanpassungen der Fall sein. Das Risiko kann höher sein, wenn hohe Dosen gegeben werden. Die meisten Reaktionen klingen nach Dosisreduktion wieder ab; es kann jedoch eine spezifische Behandlung erforderlich sein.

Schilddrüsenfunktion

Patienten mit Nebenniereninsuffizienz sind auf Schildddrüsenfunktionsstörung zu überwachen, da sowohl

Hypothyreose als auch Hyperthyreose die Exposition mit gegebenem Hydrocortison deutlich beeinflussen kann.
Die Behandlung einer primären Nebenniereninsuffizienz erfordert häufig die zusätzliche Gabe eines Mineralcorticoids.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nach therapeutischen Dosen von Glucocorticoiden wurden die folgenden Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beobachtet.
Starke CYP3A4-Induktoren wie Phenytoin, Rifabutin, Carbamazepin, Barbiturate, Rifampicin, Johanniskraut und weniger starke Induktoren wie die antiretroviralen Arzneimittel Efavirenz und Nevirapin können die metabolische Clearance von Cortisol erhöhen, seine terminale Halbwertszeit vermindern und dadurch die zirkulierenden Spiegel von Cortisol reduzieren und seine Fluktuationen erhöhen (aufgrund der kürzeren terminalen Halbwertszeit). Dies kann eine Dosisanpassung von Hydrocortison erfordern.
Starke CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Telithromycin, Clarithromycin, Ritonavir und Grapefruitsaft können den Metabolismus von Hydrocortison hemmen und dadurch die Blutspiegel erhöhen. Während der prophylaktischen Langzeitbehandlung mit einem der Antibiotika ist eine Anpassung der Dosierung von Hydrocortison in Betracht zu ziehen.
Die Wirkung von Corticosteroiden kann nach Behandlung mit Mifepriston für 3 – 4 Tage herabgesetzt sein.
Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, welche die Magenentleerung und -motilität beeinflussen, muss das klinische Ansprechen überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Plenadren kann während der Schwangerschaft angewendet werden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine Hydrocortisonersatztherapie bei Schwangeren mit Nebenniereninsuffizienz mit einem ungünstigen Ausgang der Schwangerschaft für die Mutter und/oder das ungeborene Kind verbunden ist. Eine unbehandelte Nebenniereninsuffizienz während der Schwangerschaft ist mit einem ungünstigen Ausgang sowohl für die Mutter als auch für das ungeborene Kind verbunden, weshalb es wichtig ist, dass die Behandlung während der Schwangerschaft fortgesetzt wird.
Reproduktionsstudien bei Tieren haben gezeigt, dass Glucocorticoide fetale Anomalien und eine Reproduktionstoxizität verursachen können (siehe Abschnitt 5.3).
Die Dosis von Hydrocortison ist bei Frauen mit Nebenniereninsuffizienz während der Schwangerschaft sorgfältig zu überwachen. Eine Dosisanpassung entsprechend dem individuellen klinischen Ansprechen wird empfohlen.

Stillzeit

Hydrocortison wird in die Muttermilch ausgeschieden. Plenadren kann während der Stillzeit angewendet werden. Es ist unwahrscheinlich, dass die zur Ersatztherapie verwendeten Dosen von Hydrocortison klinisch relevante Auswirkungen auf das Kind haben. Bei Säuglingen von Müttern, die über längere Zeit hohe Dosen systemischer Glucocorticoide einnehmen, kann ein Risiko für eine Nebennierensuppression bestehen.

Fertilität

Patienten mit Nebenniereninsuffizienz haben nachweislich eine reduzierte Parität, was sehr wahrscheinlich auf die Grundkrankheit zurückzuführen ist. Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass Hydrocortison in den zur Ersatztherapie verwendeten Dosen die Fertilität beeinflusst.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Plenadren hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es ist über Müdigkeit und kurzen Schwindelepisoden berichtet worden.
Eine unbehandelte und schlecht substituierte Nebenniereninsuffizienz kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Hydrocortison wird als Ersatztherapie zur Wiederherstellung normaler Cortisolspiegel gegeben. Das Nebenwirkungsprofil in der Behandlung der Nebenniereninsuffizienz ist deshalb nicht vergleichbar mit dem bei anderen Erkrankungen, die sehr viel höhere Dosen von oralen oder parenteralen Glucocorticoiden erfordern.
In einer 12-wöchigen Studie war die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen für Plenadren-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung einmal täglich und Hydrocortison-Tabletten dreimal täglich insgesamt vergleichbar. Bei etwa jedem fünften Patienten wurde bis zu acht Wochen nach der ersten Umstellung von konventionellen Hydrocortison-Tabletten dreimal täglich auf die einmal tägliche Einnahme von Tabletten mit veränderter Freisetzung ein initialer Anstieg der Häufigkeit von Nebenwirkungen beobachtet. Diese Nebenwirkungen (Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit und Müdigkeit) sind allerdings nur leicht bis mittelschwer, vorübergehend und von kurzer Dauer, können jedoch eine Dosisanpassung oder eine zusätzliche Begleitmedikation erfordern. Siehe auch Abschnitt 4.2. Müdigkeit wurde sehr häufig berichtet.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden insgesamt 80 Patienten (Daten für 173 Patientenjahre) mit Plenadren behandelt. Die Nebenwirkungen in einer dreimonatigen kontrollierten Studie sind im Folgenden nach Systemor-

ganklasse und Häufigkeit wie folgt aufgelistet:
Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Häufig: Gastroenteritis, Infektion der oberen Atemwege, Virusinfektion.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Sedierung, Vertigo.

Augenerkrankungen
Häufig: Trockenes Auge.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Ösophagitis, Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Zahnerosion.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Pruritischer Hautausschlag.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Gelenkschwellung.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Müdigkeit.

Untersuchungen
Häufig: HDL-Abnahme, Gewichtszunahme.

Außerdem wurden die folgenden Nebenwirkungen für andere Hydrocortison-Präparate berichtet, die in höheren Dosen für andere Indikationen als die Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz gegeben wurden (Häufigkeiten nicht bekannt).

Erkrankungen des Immunsystems
Aktivierung von Infektionen (Tuberkulose, Pilz- und Virusinfektionen einschließlich Herpes).

Endokrine Erkrankungen
Induktion von Glukoseintoleranz oder Diabetes mellitus.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Natrium- und Wasserretention sowie Ödemneigung, Hypertonie, Hypokaliämie.

Psychiatrische Erkrankungen
Euphorie und Psychose, Schlaflosigkeit.

Augenerkrankungen
Erhöhter intraokularer Druck und Katarakt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Dyspepsie und Verschlimmerung eines bestehenden Magenulkus.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Cushing-artige Symptome, Striae, Ekchymosen, Akne und Hirsutismus, Wundheilungsstörung.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Osteoporose mit Spontanfrakturen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung
Berichte über eine akute Toxizität und/oder Todesfälle nach Hydrocortison-Überdosierung sind selten. Es steht kein Antidot zur Verfügung. Die Symptome können von Erregung bis zu Manie oder Psychose reichen. Klinische Zeichen sind Blutdruckanstieg, erhöhter Plasmaglukosespiegel und Hypokaliämie. Eine Behandlung ist bei Reaktionen infolge chronischer Vergiftung wahrscheinlich nicht angezeigt, es sei denn, der Patient leidet an einer Erkrankung, die ihn ungewöhnlich empfindlich für die schädlichen Wirkungen von Hydrocortison machen würden. In diesem Fall ist eine symptomatische Behandlung nach Bedarf einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroide zur systemischen Anwendung, Glucocorticoide.
ATC-Code: H02AB09.

Pharmakodynamische Wirkung
Hydrocortison ist ein Glucocorticoid und die synthetische Form von endogen produziertem Cortisol. Glucocorticoide sind wichtige Steroide für den Intermediärstoffwechsel, die Immunfunktion, das Muskel-Skelett- und das Bindegewebe sowie das Gehirn. Cortisol ist das wichtigste Glucocorticoid, das von der Nebennierenrinde sezerniert wird.

Natürlich vorkommende Glucocorticoide (Hydrocortison und Cortisol), die auch salzretinierende Eigenschaften haben, werden als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz angewendet. Wegen ihrer starken entzündungshemmenden Wirkungen werden sie auch bei Erkrankungen vieler Organsysteme eingesetzt. Glu-

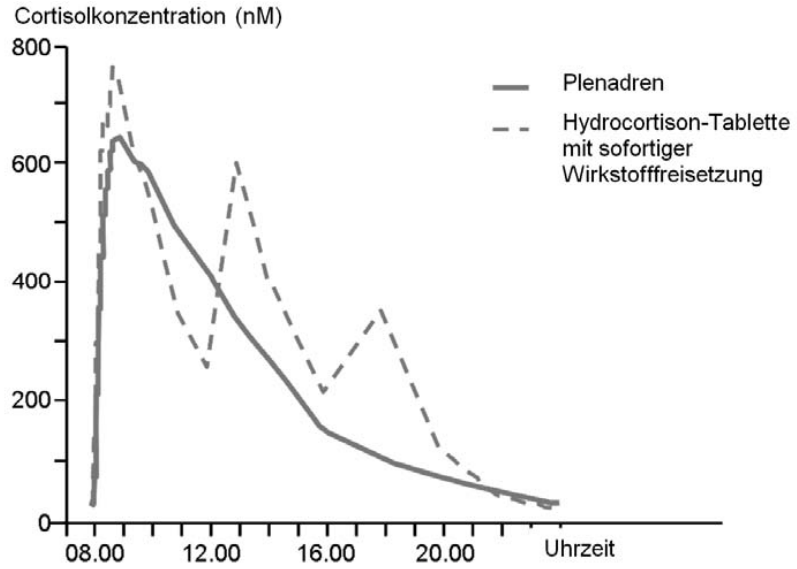
cocorticoide verursachen tiefgreifende und vielfältige metabolische Wirkungen. Außerdem modifizieren sie die Immunreaktionen des Körpers auf verschiedene Reize.

Klinische Wirksamkeit

Die zulassungsentscheidende Studie war eine randomisierte, zweiphasige, 12-wöchige Crossover-Multizenterstudie an 64 Patienten mit primärer Nebenniereninsuffizienz, von denen 11 gleichzeitig an Diabetes mellitus und 11 an Hypertonie litten. Die Studie verglich einmal täglich eingenommene Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit dreimal täglich eingenommenen konventionellen Tabletten unter Verwendung derselben Tagesdosis von Hydrocortison (20 bis 40 mg).

Verglichen mit dreimal täglich eingenommenen konventionellen Tabletten führten einmal täglich eingenommene Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung zu einer erhöhten Cortisolexposition in den ersten vier Stunden nach der Einnahme am Morgen, aber zu einer reduzierten Exposition am späten Nachmittag/Abend und über den Zeitraum von 24 Stunden (Abbildung 1).

Abbildung 1. Beobachtete mittlere Serumcortisolkonzentration im Tagesverlauf nach oraler Gabe von Plenadren einmal täglich und Hydrocortison dreimal täglich bei Patienten mit primärer Nebenniereninsuffizienz (n = 62):



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Hydrocortison wird nach oraler Verabreichung rasch und gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei einer oralen 20 mg-Dosis (Tabletten) wurde eine Resorption von über 95% festgestellt. Hydrocortison ist nach dem biopharmazeutischen Klassifikationssystem (BCS) ein Arzneimittel der Klasse II mit hoher Darmpermeabilität und niedriger Auflösungsrate, insbesondere in höheren Dosen. Die Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung hat eine äußere Überzugsschicht, die eine sofortige Freisetzung des Wirkstoffs ermöglicht, und einen Kern mit retardierter Freisetzung. Der Tablettenteil mit sofortiger Freisetzung sorgt für einen schnellen Beginn der Resorption, und der Teil mit retardierter Freisetzung führt zu einem verlängerten Plasmaprofil von Cortisol. Die Bioverfügbarkeit ($AUC_{0\text{-}24h}$) ist bei der Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung um 20% niedriger als bei derselben Tagesdosis von Hydrocortison in Form von dreimal täglich eingenommenen konventionellen Tabletten. Wenn die orale Dosis erhöht wird, steigt die Gesamtplasmakonzentration von Cortisol weniger als proportional. Die Exposition stieg um das Dreifache, wenn die Dosis von Hydrocortison mit veränderter Wirkstofffreisetzung von 5 mg auf 20 mg gesteigert wurde.

Die Resorptionsrate von Hydrocortison war nach Nahrungsaufnahme reduziert und führte zu einer Verlängerung der Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration von durchschnittlich weniger als 1 Stunde auf über 2,5 Stunden. Andererseits war das Ausmaß der Resorption und Bioverfügbarkeit für die 20-mg-Tablette nach Nahrungsaufnahme um ca. 30% höher als im Nüchternzustand, und es trat kein Resorptionsversagen oder Dose Dumping auf.

Verteilung

Im Plasma ist Cortisol zu etwa 90% an corticosteroidbindendes Globulin (CBG, auch als Transcortin bezeichnet) und Albumin gebunden.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit nach intravenöser und oraler Gabe von Hydrocortison-Tabletten beträgt 1,5 Stunden. Die terminale Halbwertszeit von Cortisol nach Verabreichung von Plenadren betrug etwa 3 Stunden und wurde durch die Freisetzung aus der Darreichungsform kontrolliert. Diese terminale Halbwertszeit ähnelt der Pharmakokinetik von endogenem Cortisol, das ebenfalls sekretionskontrolliert ist.

Hydrocortison (Cortisol) ist ein lipophiler Wirkstoff, der vollständig durch Metabolisierung mit niedriger Clearance und niedrigem intestinalen und hepatischem Extraktionsverhältnis eliminiert wird.

Hydrocortison wird durch Metabolisierung mittels der Enzyme 11ßHSD Typ 1 und Typ 2 sowie CYP3A4 in der Leber und im peripheren Gewebe vollständig eliminiert. CYP3A4 ist an der Clearance von Cortisol durch Bildung von 6β-Hydroxycortisol beteiligt, welches im Urin ausgeschieden wird. Der Transport von Cortisol durch Membranen wird vermutlich vor allem durch passive Diffusion vermittelt, weshalb die renale und biliäre Clearance vernachlässigbar ist.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Nur eine geringe Menge von Cortisol (<0,5% der täglichen Produktionsmenge) wird unverändert im Urin ausgeschieden. Dies bedeutet, dass Cortisol praktisch vollständig durch Metabolisierung eliminiert wird. Da sich eine schwere Nierenfunktionsstörung auf Arzneimittel auswirken kann, die vollständig durch Metabolismus eliminiert werden, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Leberfunktionsstörung

Es wurde keine Studie bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Die Daten in der Literatur über Hydrocortison belegen jedoch, dass bei leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist. Bei schwerer Leberfunktionsstörung nimmt die funktionelle Lebermasse und damit die Fähigkeit zur Metabolisierung von Hydrocortison ab. Dies kann eine individuelle Dosisanpassung erfordern.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern oder Jugendlichen vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierversuche zeigten, dass die pränatale Exposition gegenüber sehr hohen Dosen von Glucocorticoiden zu Fehlbildungen (Gaumenspalte, Skelettfehlbildungen) führen kann. Außerdem zeigten tierexperimentelle Studien, dass die pränatale Exposition gegenüber hohen Dosen von Glucocorticoiden (die jedoch niedriger als die teratogenen Dosen waren) mit einem erhöhten Risiko für intrauterine Wachstumsretardierung, kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter und bleibende Veränderungen der Glucocorticoid-Rezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens verbunden sein kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke (Maisstärke), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.

Überzug

Macrogol (3350), Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit PP-Schraubdeckel, mit 50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.
Karton mit 1 Flasche zu 50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.
Mehrfachpackungen mit 100, 150 und 300 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (2, 3 und 6 Flaschen zu 50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Shire Services BVBA
Rue Montoyer 47
B-1000 Brüssel
Belgien

8. Zulassungsnummer

EU/1/11/715/002, 006-008

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

3. November 2011

10. Stand der Information

Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.