

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SOLU-CORTEF® 250 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller hydrokortisonnatriumsuccinat som aktiv substans motsvarande 250 mg hydrokortison. Vid spädning av 250 mg pulver i 2 ml lösning som finns i förpackningen fås en koncentration på 125 mg/ml.

Hjälpämne med känd effekt:

Solu-Cortef 250 mg innehåller 25,3 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Läkemedlets utseende: vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fysiologisk stödbehandling vid förebyggande och behandling av binjurebarkinsufficiens och chockliknande tillstånd, för riskpatienter i samband med operationer, svåra skador, för patienter som fått eller får hydrokortison- eller kortisonbehandling (akuta operationer, binjureoperationer, svåra skador, svåra generaliserade infektioner) samt vid Addisons sjukdom (svåra generaliserade infektioner, akuta operationer, skador).

Plötsliga överkänslighetsreaktioner (status asthmaticus, allergiska läkemedelsreaktioner), septiska generaliserade infektioner (hjärnhinneinflammation orsakad av meningokock, Waterhouse-Friderichsens syndrom), vissa livshotande tillstånd där det finns risk för irreversibel chock (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Standarddosen är 100 mg hydrokortison. Om tillfredsställande reaktion inte erhållits inom 15–30 minuter efter intravenös administrering och något längre tid efter intramuskulär administrering, kan ytterligare 50–100 mg Solu-Cortef ges 1, 3, 6 och 10 timmar efter den initiala dosen.

Vid behandling av chocktillstånd behövs en högre dos (250 mg–1000 mg) som långsam intravenös injektion. I allmänhet ska behandling med stora doser av kortikosteroider fortsätta endast fram till att patienten uppnått stabilt tillstånd – vanligen alltså inte över 48–72 timmar.

Hos patienter med leversjukdom kan effekten av Solu-Cortef vara större än normalt och därför ska en lägre dos övervägas för dem (se avsnitt 4.4).

Vid allvarliga tillstånd hos barn doseras snarare efter tillståndets svårighetsgrad än efter vikt och ålder.

Mindre mängder än 25 mg Solu-Cortef bör inte ges. Oral administrering av glukokortikoider (t.ex. Medrol) bör så snabbt som möjligt ersätta den parenterala behandlingen.

Administreringssätt

Solu-Cortef kan ges som intravenös injektion eller infusion eller som intramuskulär injektion. Intravenös injektion rekommenderas vid brådskande akutfall.

Doseringen varierar och ska justeras enligt sjukdomen, dess svårighetsgrad och patientens behandlingsvar. Individuell nytta-riskbedömning ska göras alltid då och då.

Lägsta möjliga kortikosteroiddos som behövs för att kontrollera den behandlade sjukdomen ska användas under en så kort tid som möjligt. Rätt underhållsdos ska bestämmas genom att reducera den ursprungliga läkemedelsdosen med små steg med lämpliga intervaller tills lägsta dos, med vilken tillräckligt kliniskt svar upprätthålls, uppnås.

När situationen gått över bör övervägas en övergång till injektionsprodukt med långtidseffekt eller till produkt som administreras oralt.

Utsättning av läkemedlet ska ske gradvis, inte snabbt, om användningen av läkemedlet måste avslutas efter långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Hydrokortisonnatriumsuccinat får inte ges

- till patienter med systemisk svampinfektion.
- till patienter med känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- intratekalt förutom som en del i vissa kemoterapiregimer (spädningsvätska som innehåller bensylalkohol får inte användas).
- epiduralt.

Relativa kontraindikationer för intravenös och intramuskulär hydrokortisonbehandling är *herpes simplex*-keratit, akuta psykosor, Cushings syndrom, mag- och duodenalsår, kokoppor och vattkoppor.

4.4 Varningar och försiktighet

Immunsuppressiva effekter/ökad benägenhet för infektioner

Patienter som utsätts för hård stress efter behandling med kortikosteroider ska stå under noggrann övervakning för att man ska kunna upptäcka eventuell utveckling av binjurebarksinsufficiens.

Kortikosteroider kan öka benägenheten för infektioner, förhindra upptäckten av vissa infektionssymtom och under användningen av kortikosteroider kan det uppstå nya infektioner. Användningen av kortikosteroider kan försvaga immunförsvaret och infektioner kan vara svåra att lokalisera. En infektion var som helst i kroppen orsakad av vilken patogen som helst, inklusive virus, bakterie, svamp, protozo eller parasitmask, kan höra samman med användningen av kortikosteroider antingen som monoterapi eller i kombination med andra immunsuppressiva medel som påverkar den cellulära eller humoral immuniteten eller neutrofilernas funktion. Dessa infektioner kan vara lindriga, men även allvarliga och ibland dödliga. Då kortikosteroiddoserna blir högre ökar frekvensen av inflammatoriska komplikationer.

Personer som får immunsuppressiv läkemedelsbehandling är mer benägna att få infektioner än friska personer. Vattkoppor och mässling är exempel på sjukdomar som kan få ett allvarligare eller till och med dödligt förlopp hos barn eller vuxna som inte har immunitet och behandlas med kortikosteroider.

Patienter som får kortikosteroider med immunsuppressiva doser får inte ges levande eller försvagade vacciner. Dessa patienter kan ges avdödade eller inaktiverade vacciner, men patientens svar på sådana vacciner kan vara nedsatt. Erforderlig vaccinering kan ges till patienter som får kortikosteroider med icke-immunsuppressiva doser.

Hydrokortisonnatriumsuccinat bör användas vid aktiv tuberkulos endast om patienten har fulminant eller disseminerad tuberkulos och i kombination med lämpligt tuberkulosläkemedel. Om en patient med latent tuberkulos eller tuberkulinreaktivitet behöver ges behandling med kortikosteroider, krävs noga uppföljning eftersom sjukdomen kan aktiveras på nytt. En sådan patient bör vid långtidsbehandling med kortikosteroid få kemoprofylax.

Kaposi sarkom har rapporterats hos patienter som behandlas med kortikosteroider. Utsättning av kortikosteroidbehandling kan leda till klinisk remission.

Det råder ingen enighet om betydelsen av kortikosteroider vid septisk chock: i tidigare studier har både positiva och negativa effekter rapporterats. Senare har det föreslagits att kortikosteroidtillägg skulle vara nyttigt vid fastställd septisk chock med binjurebarksinsufficiens. Rutinmässig användning av kortikosteroidtillägg vid septisk chock rekommenderas emellertid inte. En systematisk översikt som gällde kortvarig behandling med höga kortikosteroiddoser gav inte stöd för användning av kortikosteroider på sådant sätt. Metaanalyser och en översikt föreslår dock att längre behandlingsskurer (5–11 dagar) med låga kortikosteroiddoser eventuellt kan minska dödligheten, särskilt hos patienter med vasopressorberoende septisk chock.

Immunsystemet

Allergiska reaktioner kan förekomma. Eftersom sällsynta fall av hudreaktioner och anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner (t.ex. bronkospasm) har inträffat hos patienter som får parenteral behandling med kortikosteroider, ska lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas före administreringen, särskilt om patienten har en läkemedelsallergi i anamnesen.

Endokrina systemet

Till patienter som står på kortikosteroidbehandling och utsätts för onormal stress är en ökad dos av snabbverkande kortikosteroider före, under och efter den stressfyllda situationen indicerad.

Långvarig användning av farmakologiska kortikosteroiddoser kan orsaka suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln (sekundär binjurebarksinsufficiens). Graden och varaktigheten av binjurebarksinsufficiens varierar från patient till patient och påverkas av dosen, doseringsfrekvensen, tidpunkten för administrering och glukokortikoidbehandlingens längd.

En abrupt utsättning av glukokortikoidbehandling kan orsaka akut, dödlig binjurebarksinsufficiens.

Läkemedelsinducerad sekundär binjurebarksinsufficiens kan alltså minskas genom gradvis dosreducering. Denna typ av relativ insufficiens kan pågå i flera månader efter utsättning av behandling. Därför ska hormonbehandlingen återinsättas om det under denna period förekommer hurdan som helst stressfylld situation.

Ett s.k. utsättningsyndrom efter steroidbehandling kan också uppkomma efter abrupt utsättning av glukokortikoidbehandling och hör uppenbarligen inte samman med binjurebarksinsufficiens. Symtom på detta syndrom är bl.a. aptitlöshet, illamående, kräkningar, letargi, huvudvärk, feber, artralgi, deskvamation, muskelsmärta, viktnedgång och/eller hypotension. Dessa effekter förmodas bero på den plötsliga förändringen av glukokortikoidkoncentrationen snarare än låg kortikosteroidkoncentration.

Eftersom glukokortikoider kan orsaka eller förvärra Cushings syndrom ska användning av dem undvikas hos patienter med Cushings syndrom.

Kortikosteroider har en förstärkt effekt hos patienter med hypotyreoos.

Metabolism och nutrition

Kortikosteroider, däribland hydrokortison, kan öka glukoskoncentrationen i blodet, förvärra diabetes och exponera patienter som får långvarig behandling med kortikosteroider för diabetes.

Psykiska störningar

I samband med användning av kortikosteroider kan psykiska störningar, såsom eufori, sömnlöshet, humörsvängningar, personlighetsförändringar, svår depression eller till och med tydligt psykotiska symtom, förekomma. Användning av kortikosteroider kan förvärra en redan befintlig emotionell instabilitet eller en tendens för psykos.

Då systemiska steroider används kan eventuellt svåra psykiska biverkningar förekomma. Symtomen uppstår vanligtvis några dagar eller veckor efter insättning av behandlingen. De flesta reaktionerna försvinner redan efter dosreduktion eller utsättning av behandling. En specifik behandling kan dock behövas. Psykiska effekter har rapporterats i samband med utsättning av kortikosteroider. Frekvensen är okänd. Patienter eller deras vårdgivare ska uppmanas att kontakta läkare om patienten utvecklar psykiska symtom, särskilt vid misstanke om depression eller självmordstankar. Patienter eller deras vårdgivare ska iaktta eventuella psykiska symtom som kan uppstå både vid dosreducering och utsättning av systemisk steroidbehandling och genast efteråt.

Centrala och perifera nervsystemet

Kortikosteroider ska användas med försiktighet till patienter med krampanfall.

Kortikosteroider ska också användas med försiktighet om patienten har *myasthenia gravis* (se även information om myopati i avsnitt "Muskuloskeletala systemet och bindväv").

Svåra medicinska händelser har rapporterats då läkemedlet har administrerats intratekalt eller epiduralt.

Rapporter om epidural lipomatos hos patienter som tar kortikosteroider har förekommit, särskilt vid långtidsanvändning av höga doser.

Ögon

På grund av risken för hornhinneperforation ska kortikosteroider användas med försiktighet till patienter med herpes simplex i ögonen.

Vid systemisk eller topikal användning av kortikosteroider kan synstörningar rapporteras. Vid symtom, såsom dimsyn eller andra synstörningar, ska patienten remitteras till ögonläkare för bedömning av eventuella orsaker till symtomen. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati, som rapporterats efter systemisk eller topikal användning av kortikosteroider. Central serös korioretinopati kan leda till näthinneavlossning.

Långvarig användning av kortikosteroider kan orsaka posterior subkapsulär katarakt och nukleär katarakt (speciellt hos barn), exoftalmus och förhöjt ögontryck som kan leda till glaukom som eventuellt kan orsaka synnervsskada. Sekundära svamp- och virusinfektioner i ögonen kan lättare etableras hos patienter som får glukokortikoider.

Hjärtat

Kardiovaskulära biverkningar orsakade av glukokortikoider, t.ex. dyslipidemi och hypertension, kan predisponera de patienter som har befintliga kardiovaskulära riskfaktorer för ytterligare kardiovaskulära effekter om behandling sker med höga doser och under längre tid. Kortikosteroider ska därför användas med försiktighet till dessa patienter och riskmodifiering och ytterligare övervakning av hjärtfunktionen ska övervägas vid behov. Incidensen av komplikationer från kortikosteroidbehandlingen kan minskas genom dosreducering.

Till patienter med kongestiv hjärtsvikt ska systemiska kortikosteroider användas med försiktighet och endast om det är absolut nödvändigt.

Blodkärl

I samband med användning av kortikosteroider har tromboser rapporterats, inklusive venösa tromboembolier. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet hos patienter med eller med benägenhet för tromboembolisk sjukdom.

Steroider ska användas med försiktighet till patienter med hypertension.

Magtarmkanalen

Höga kortikosteroiddoser kan leda till akut pankreatit.

Trots att utveckling av peptiskt sår kan förknippas med behandling med höga kortikosteroiddoser är det sällsynt vid kortvarig behandling. Profylax med inverkan på syrahalten i magsäcken kan behövas.

Det råder ingen enighet om det är just kortikosteroider som orsakar peptiska sår under behandlingen, men glukokortikoidbehandlingen kan åtminstone förhindra upptäckten av peptiskt sår så att en perforation eller blödning uppstår utan betydande smärta. Glukokortikoidbehandling kan dölja tecken och symtom på peritonit eller andra störningar i magtarmkanalen (såsom perforation, obstruktion eller pankreatit). Vid kombination med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) är risken för utveckling av gastrointestinala sår förhöjd.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet vid icke-specifik ulcerös kolit om det finns risk för perforation, abscess eller pyogena infektioner. Även vid divertikulit, färsk tarmanastomos och aktivt eller latent peptiskt sår ska försiktighet iakttas.

Lever och gallvägar

Störningar i lever och gallvägar har rapporterats. Dessa kan vara reversibla efter utsättning av behandling. Därför ska patienten uppföljas på lämpligt sätt.

Hydrokortison kan ha ökad effekt hos patienter med leversjukdom eftersom metabolismen och elimineringen av hydrokortison är betydligt lägre hos dessa patienter.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Akut myopati har beskrivits vid användning av höga doser kortikosteroider. Det förekommer oftast hos patienter med sjukdomar i den neuromuskulära överföringen (t.ex. *myasthenia gravis*) eller hos patienter som samtidigt behandlas med antikolinergika, såsom neuromuskulära blockerare (t.ex. pankuronium). Denna akuta myopati kan vara generaliserad eller riktad till ögon- och andningsmuskler och t.o.m. leda till tetraplegi. Kreatinkinasvärdet kan öka. Klinisk förbättring och återhämtning efter avslutad kortikosteroidbehandling kan ta från flera veckor till år.

Osteoporos är generellt associerad med långtidsanvändning och höga doser glukokortikoider. Kortikosteroider ska användas med försiktighet till patienter med osteoporos.

Även om kontrollerade kliniska studier har visat att kortikosteroider ger snabb symtomlindring vid akut skov av multipel skleros, har det inte fastställts att kortikosteroider skulle påverka sjukdomens normala förlopp eller resultat. Enligt studier behövs relativt höga kortikosteroiddoser för att signifikant effekt skulle uppnås (se avsnitt 4.2).

Njurar och urinvägar

Kortikosteroider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion.

Undersökningar

Om behandling med hög dos av hydrokortison måste fortsätta över 48–72 timmar, kan det uppstå

hypernatremi, förhöjning av blodtryck, ökad ansamling av salt och vatten i kroppen samt ökad utsöndring av kalium. Då kan Solu-Cortef ersättas med en kortikosteroidprodukt (t.ex. en produkt som innehåller metylprednisolonnatriumsuccinat) som orsakar endast lite eller ingen ansamling av natrium alls i kroppen. Patientens saltintag kan behöva begränsas och kalium läggas till i kosten. Alla kortikosteroider ökar utsöndringen av kalcium.

Skador och förgiftningar

Systemiska kortikosteroider är inte avsedda för och ska därför inte användas för behandling av traumatisk hjärnskada. Enligt resultaten på en multicenterstudie ökade mortaliteten 2 veckor och 6 månader efter skada hos patienter som fick metylprednisolonnatriumsuccinat jämfört med patienter som fick placebo. Det kausala sambandet med behandling med metylprednisolonnatriumsuccinat har inte fastställts.

Övrigt

Eftersom komplikationer av behandling med glukokortikoider beror på dosen och behandlingens längd ska dosen, behandlingstiden och administreringsfrekvensen (dagligen/periodiskt) beslutas separat baserat på en risk-nyttabedömning i varje enskilt fall.

Lägsta möjliga kortikosteroiddos för att hålla sjukdomen under kontroll ska användas under behandlingen och dosreducering ska i sinom tid ske gradvis.

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, såsom produkter som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Denna kombination ska undvikas såvida nyttan inte överväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar och då krävs övervakning avseende systemiska kortikosteroidbiverkningar, (se avsnitt 4.5).

Acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel ska användas med försiktighet i kombination med kortikosteroider (se avsnitt 4.5).

Kriser i anknytning till feokromocytom, eventuellt med dödlig utgång, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider ska inte ges till patienter med misstänkt eller fastställt feokromocytom annat än efter noggrant övervägande av nyttan och riskerna.

Vid all parenteral eller oral glukokortikoidbehandling ska försiktighet iakttas om patienten har diabetes, osteoporos, kronisk psykos, tuberkulos i aktiv fas, njurskada eller benägenhet för tromboflebit.

Kortikosteroider ersätter inte den vanliga behandlingen utan används som tillägg.

Efter marknadsintroduktion har tumörlyssyndrom (TLS) rapporterats hos patienter med maligniteter, inklusive hematologiska maligniteter och solida tumörer, efter användning av systemiska kortikosteroider enbart eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Patienter med hög risk för TLS, såsom patienter med snabbväxande tumörer, hög tumörbörda och hög känslighet för cytotoxiska medel, ska övervakas noggrant och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Pediatrisk population

Tillväxt och utveckling hos spädbarn och barn som får långvarig behandling med kortikosteroider ska följas upp noga.

Långvarig, daglig glukokortikoidbehandling som delats på flera doser kan bromsa barnets tillväxt. En sådan behandling ska därför begränsas till de allra allvarligaste indikationerna.

Spädbarn och barn som långtidsbehandlas med kortikosteroider har särskilt hög risk för förhöjt intrakraniellt tryck.

Höga kortikosteroiddoser kan leda till pankreatit hos barn.

Hos prematurer rapporterades hypertrofisk kardiomyopati efter administrering av hydrokortison, därför ska adekvata diagnostiska undersökningar utföras och patientens hjärtfunktion och -struktur uppföljas.

Information om hjälpämnen

Solu-Cortef 250 mg innehåller 25,3 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,27 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hydrokortison metaboliseras av 11 β -hydroxisteroiddehydrogenas typ 2 (11 β -HSD2) och cytokrom P450 (CYP) 3A4-enzymet. CYP3A4-enzymet katalyserar 6 β -hydroxylering av steroider. Detta är en nödvändig fas 1-reaktion för metabolismen av både endogena och syntetiska kortikosteroider. Många andra substanser är också CYP3A4-substrat och vissa av dem har påvisats förändra metabolismen av glukokortikoider genom induktion (uppreglering) eller hämning av CYP3A4-enzymet.

CYP3A4-HÄMMARE: kan minska leverclearance av hydrokortison och öka dess plasmakoncentration. Om patienten använder någon CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin eller grapefruktjuice), kan hydrokortison dosen behöva minskas för att undvika steroidtoxicitet.

CYP3A4-INDUCERARE: kan öka leverclearance av hydrokortison och minska dess plasmakoncentration. Om patienten använder någon CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin), kan hydrokortison dosen behöva ökas för att uppnå önskat behandlingsvar.

CYP3A4-SUBSTRAT: Det andra CYP3A4-substratet som finns i kroppen kan påverka leverclearance av hydrokortison, vilket kräver dosjustering. Biverkningar som uppstår vid användning av enbart dessa läkemedel förekommer mer sannolikt vid samtidig användning.

ANDRA EFFEKTER SOM INTE MEDIERAS VIA CYP3A4: Andra interaktioner och effekter i anknytning till användning av hydrokortison presenteras i tabell 1 nedan.

I tabell 1 listas och beskrivs de vanligaste och/eller kliniskt viktigaste läkemedelsinteraktioner och effekter för hydrokortison.

Tabell 1: Viktiga interaktioner/effekter vid samtidig användning av hydrokortison och andra läkemedel eller substanser

Läkemedelsklass eller -typ - LÄKEMEDEL eller SUBSTANS	Interaktion/effekt
Antibakteriellt läkemedel - ISONIAZID	CYP3A4-HÄMMARE
Antibiotikum, tuberkulosläkemedel - RIFAMPICIN	CYP3A4-INDUCERARE
Antikoagulantia (orala)	Kortikosteroiders effekt på orala antikoagulantia varierar. Det finns rapporter om såväl förstärkt som försvagad effekt av antikoagulantia som ges samtidigt med kortikosteroider. Därför ska blodkoagulationsvärden noga uppföljas för att upprätthålla önskad antikoagulantiaeffekt.
Antikonvulsiva läkemedel - KARBAMAZEPIN	CYP3A4-INDUCERARE (och -SUBSTRAT)
Antikonvulsiva läkemedel - FENOBARBITAL - FENYTOIN	CYP3A4-INDUCERARE
Antikolinergika - NEUROMUSKULÄRA BLOCKERARE	Kortikosteroider kan påverka effekten av antikolinergika. 1) Akut myopati har rapporterats vid samtidig användning av höga doser kortikosteroider och antikolinergika, såsom neuromuskulära blockerare (för mer information se avsnitt 4.4 Muskuloskeletala systemet och bindväv).

Läkemedelsklass eller -typ - LÄKEMEDEL eller SUBSTANS	Interaktion/effekt
	2) Antagonism mot den neuromuskulärt blockerande effekten av pankuronium och vekuronium har rapporterats hos patienter som använder kortikosteroider. Denna interaktion kan förväntas med alla kompetitiva neuromuskulära blockerare.
Antikolinesteraser	Steroider kan minska effekterna av antikolinesteraser hos patienter med <i>myasthenia gravis</i> .
Diabetesläkemedel	Eftersom kortikosteroider kan öka glukoskoncentrationen i blodet kan dosen av diabetesläkemedel behöva justeras.
Antiemetika - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4-HÄMMARE (och -SUBSTRAT)
Antimykotikum - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL	CYP3A4-HÄMMARE (och -SUBSTRAT)
Virusläkemedel - HIV-PROTEASHÄMMARE	CYP3A4-HÄMMARE (och -SUBSTRAT) 1) Proteashämmare, såsom indinavir och ritonavir, kan höja kortikosteroidkoncentrationen i plasma. 2) Kortikosteroider kan inducera metabolismen av HIV-proteashämmare, vilket leder till att deras plasmakoncentrationer minskar.
Farmakokinetiska förstärkare - KOBICISTAT	CYP3A4-hämmare
Aromatshämmare - AMINOGLUTETIMID	Aminoglutetimidinducerad adrenal hämning kan förvärra endokrina förändringar orsakade av långtidsbehandling med glukokortikoider.
Kalciumhämmare - DILTIAZEM	CYP3A4-HÄMMARE (och -SUBSTRAT)
Hjärtglykosider - DIGOXIN	Samtidig användning av kortikosteroider och hjärtglykosider kan öka risken för arytmier eller digitalistoxicitet relaterad till hypokalemi. Om patienten tar någon sådan läkemedelskombination ska serumelektrolyter (särskilt kaliumhalten) utvärderas ofta.
Estrogener (inklusive estrogeninnehållande preventivmedel som tas via munnen)	CYP3A4-HÄMMARE (och -SUBSTRAT) Estrogener kan förstärka effekterna av hydrokortison genom att höja transkortinhalten och på så sätt minska mängden hydrokortison som kan metaboliseras. Hydrokortison doseringen behöver eventuellt justeras om estrogener läggs till i en stabil doseringsregim eller användningen av dem avslutas.
- GRAPEFRUKTJUICE	CYP3A4-HÄMMARE
Immunsuppressor - CIKLOSPORIN	CYP3A4-HÄMMARE (och -SUBSTRAT) Aktiviteten av ciklosporin och kortikosteroid kan öka vid samtidig användning av dessa två läkemedel. Krampanfall har rapporterats vid samtidig användning.
Immunsuppressor - CYKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS	CYP3A4-SUBSTRAT
Makrolidantibiotikum - KLARITROMYCIN - ERYTROMYCIN	CYP3A4-HÄMMARE (och -SUBSTRAT)
Makrolidantibiotikum - TROLEANDOMYCIN	CYP3A4-HÄMMARE
NSAID-LÄKEMEDEL - högdos ACETYLSALICYLSYRA (ASA)	1) Incidensen av gastrointestinal blödning och ulceration kan vara förhöjd när kortikosteroider och NSAID ges samtidigt. 2) Kortikosteroider kan öka clearance av acetylsalicylsyra i höga doser, vilket kan leda till lägre salicylatkoncentration i serum. Utsättning av kortikosteroidbehandling kan leda till högre salicylatkoncentration i serum vilket kan öka risken för salicylattoxicitet.
Kaliumsänkande medel	När kortikosteroider ges samtidigt som kaliumsänkande medel (t.ex.

Läkemedelsklass eller -typ - LÅKEMEDEL eller SUBSTANS	Interaktion/effekt
	diuretika) finns en ökad risk för hypokalemi och patienten ska uppföljas noggrant. Det finns även en ökad risk för hypokalemi vid samtidig behandling med kortikosteroider och amfotericin B, xantiner eller beta-2-agonister. Förstoring av hjärtat och kongestiv hjärtsvikt har i några fall rapporterats efter samtidig användning av amfotericin B och hydrokortison.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

I djurförsök har höga doser av kortikosteroider, inklusive hydrokortison, till hona visats kunna ge upphov till missbildningar hos fostret. Kortikosteroider verkar dock inte orsaka medfödda missbildningar när de ges till gravida kvinnor. Eftersom det inte har utförts adekvata studier med hydrokortisonnatriumsuccinat får detta läkemedel endast användas under graviditet efter noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet för modern och fostret. I klinisk användning hos människa har dock inte konstaterats likadana fostermissbildningar som hos djur.

Kortikosteroider passerar placenta lätt. I vissa retrospektiva studier fann man en ökad incidens av låg födelsevikt hos barn vars mödrar använde kortikosteroider. Hos människa förefaller risken för låg födelsevikt vara dosrelaterad och kan minimeras genom minskning av kortikosteroiddosen. Ett barn, vars moder har fått uttalade kortikosteroidmängder under graviditeten, ska övervakas noggrant och undersökas för att utesluta binjurebarksinsufficiens.

Det är inte känt om kortikosteroider har effekt på förlossning.

Katarakt har observerats hos spädbarn vars mödrar långtidsbehandlades med kortikosteroider under graviditeten.

Amning

Kortikosteroider utsöndras i bröstmjolk.

Detta läkemedel får endast användas under amning efter noggrann utvärdering av nytta-riskförhållandet för modern och spädbarnet.

Fertilitet

Kortikosteroider har i djurstudier påvisats försämra fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kortikosteroiders effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte undersökts systematiskt. Sådana biverkningar som svimning, yrsel och kramper är möjliga i samband med användning av kortikosteroider. Om dessa förekommer ska patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Med läkemedelsbiverkning menas en oavsiktlig negativ effekt av läkemedlet. Nedan angivna frekvenser för biverkningar av Solu-Cortef har av innehavaren för godkännande för försäljning definierats som inte kända. Överkänslighetsreaktioner kan förekomma i början av behandlingen. Allvarliga infektioner, inklusive opportunistiska infektioner, kan förekomma under behandling med kortikosteroider. Andra biverkningar,

såsom kriser i anknytning till feokromocytom, kramper, patologiska kompressionsfrakturer och kompressionsfrakturer i ryggraden, peptiskt sår (med eventuell perforation och blödning), senruptur, psykiska och psykotiska störningar, tillstånd som liknar Cushings syndrom, nedsatt glukostolerans, ökat intraokulärt tryck, katarakt, hudatrofi och vätskeretention kan förekomma.

Följande biverkningar är typiska för alla systemiska kortikosteroider och omnämmandet av en biverkning i detta sammanhang gör det inte särskilt typiskt för Solu-Cortef.

Biverkningstabell	
Organsystem	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Opportunistiska infektioner, infektion
Benigna och maligna tumörer (inklusive cystor och polyper)	Kaposi sarkom (har rapporterats hos patienter som behandlats med kortikosteroider)
Blodet och lymfsystemet	Leukocytos
Immunsystemet	Läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion och anafylaktoid reaktion
Endokrina systemet	Tillstånd som liknar Cushings syndrom, suppression av hypotalamus-hypofys-binjureaxeln, steroidutsättningssyndrom
Metabolism och nutrition	Metabolisk acidosis, natriumretention, vätskeretention, hypokalemisk alkalos, dyslipidemi, nedsatt glukostolerans, ökat behov av insulin (eller orala diabetesläkemedel), lipomatos, ökad aptit (kan leda till viktuppgång)
Psykiska störningar	Affektiva störningar (inklusive depression, eufori, affektlabilitet, läkemedelsberoende, självmordstankar), psykotiska störningar (inklusive mani, vanföreställningar, hallucinationer och schizofreni), psykiska störningar, personlighetsförändring, förvirring, ångest, humörsvängningar, avvikande beteende, insomni, irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	Epidural lipomatos, ökat intrakraniellt tryck, benign intrakraniell hypertension, krampanfall, amnesi, kognitiv störning, svindel, huvudvärk
Ögon	Central serös korioretinopati, katarakt, glaukom, exoftalmus, dimsyn (se avsnitt 4.4)
Öron och balansorgan	Rotatorisk yrsel
Hjärtat	Kongestiv hjärtsvikt (hos patienter med benägenhet för det), hypertrofisk kardiomyopati hos prematurt födda
Blodkärl	Trombos, hypertension, hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Lungemboli, gasping-syndrom, hicka
Magtarmkanalen	Peptiskt sår (med eventuell perforation och blödning), tarmperforation, gastrorrage, pankreatit, esofagit, utspänd buk, buksmärta, diarré, dyspepsi, illamående
Hud och subkutan vävnad	Angioödem, hirsutism, petekier, blåmärken, hudatrofi, erytem, hyperhidros, striae, utslag, klåda, urtikaria, akne, hypopigmentering av huden
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet, myalgi, myopati, muskelatrofi, osteoporos, osteonekros, patologiska frakturer, neuropatisk artropati, artralgi, tillväxthämning
Njurar och urinvägar	Kris i anknytning till feokromocytom, eventuellt med dödlig utgång (se avsnitt 4.4)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Oregelbunden menstruationscykel

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Försämrad läkning, perifert ödem, trötthet, sjukdomskänsla, reaktion vid injektionsstället
Undersökningar	Förhöjt intraokulärt tryck, nedsatt kolhydrattolerans, minskat blodkalium, ökat urinkalcium, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) och ökat alkaliskt fosfat i blodet, ökat blodurea, försvagade reaktioner på hudtest*, viktökning
Skador och förgiftningar	Kompressionsfraktur i ryggraden, senruptur

*Ingen MedDRA-term

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Akut överdosering av kortikosteroider leder inte till något kliniskt syndrom. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering. Behandlingen är stödjande och symtomatisk.

Hydrokortison är dialysbar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hydrokortison ATC-kod: H02AB09

Verkningsmekanism: Hydrokortison lindrar inflammation och allergisymtom samt försvagar immunsystemet. Verkningsmekanismen är inte helt klarlagd.

Glukokortikoider, såväl naturligt förekommande som syntetiska, är binjurebarksteroider.

Naturligt förekommande glukokortikoider (hydrokortison och kortison), som också har saltbevarande egenskaper, används som substitutionsbehandling vid binjurebarksinsufficiens. Deras syntetiska analoger används främst för sin antiinflammatoriska verkan vid sjukdomar i många organsystem.

Hydrokortisonnatriumsuccinat har samma metabola och antiinflammatoriska verkan som hydrokortison. När det ges parenteralt och i ekvimolära mängder är de två föreningarna ekvivalenta vad gäller biologisk aktivitet. Natriumsuccinatestern av hydrokortison, som är löslig i vatten, gör att intravenös administrering av höga doser hydrokortison i små volymer lösningsmedel kan ges omedelbart. Detta är särskilt fördelaktigt när hydrokortisonkoncentrationen i blodet ska fås hög snabbt. Efter intravenös injektion av hydrokortisonnatriumsuccinat kan effekter ses inom en timme och kvarstå under varierande tid.

Glukokortikoider har starka och varierande metabola effekter. Dessutom förändrar de kroppens immunsvår på olika stimuli.

Den relativa potensen hos metylprednisolonnatriumsuccinat och hydrokortisonnatriumsuccinat efter intravenös administrering, påvisad genom sänkt antal eosinofiler, är 5:1. Detta stämmer överens med

förhållandet mellan metylprednisolon och hydrokortison vad gäller oral potens.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

När friska manliga försökspersoner gavs en intravenös dos av hydrokortisonnatriumsuccinat som översteg 20 mg var farmakokinetiken av hydrokortison icke-linjärt. I tabell 2 finns motsvarande farmakokinetiska parametrar för hydrokortison.

Tabell 2: Genomsnittliga (standardavvikelse) farmakokinetiska parametrar för hydrokortison efter en intravenös engångsdos

Dos (mg)	Friska vuxna män (21–29 år; N = 6)			
	5	10	20	40
Totala exponeringen ($AUC_{0-\infty}$; ng·h/ml)	410 (80)	790 (100)	1 480 (310)	2 290 (260)
Clearance (CL; ml/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Distributionsvolymen i steady-state (V_{dss} ; l)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)
Halveringstiden för eliminering ($t_{1/2}$; h)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)

$AUC_{0-\infty}$ = arean under kurvan från noll tid till oändlighet.

Absorption

När hydrokortisonnatriumsuccinat gavs till friska manliga försökspersoner som en intravenös engångsdos om 5, 10, 20 och 40 mg, var de genomsnittliga maximala koncentrationerna efter 10 minuter 312, 573, 1 095 respektive 1 854 ng/ml. Hydrokortisonnatriumsuccinat absorberas snabbt vid intramuskulär administrering.

Distribution

Hydrokortison distribueras ut i vävnader i stor omfattning, passerar blod-hjärnbarriären och utsöndras i bröstmjolk. Vid steady-state var distributionsvolymen för hydrokortison cirka 20–40 l (tabell 2). Hydrokortison binder till glykoproteinet transkortin (dvs. kortikosteroidbindande globulin) och albumin. Plasmaproteinbindningen för hydrokortison är cirka 92 % hos människa.

Maximala plasmakoncentrationer efter intramuskulär administrering av Solu-Cortef-dos uppnås vid 30–60 minuter. Den fria, obundna delen av hormonet bestämmer den biologiska aktiviteten, medan den bindande delen fungerar som ett lager.

Metabolism

Hydrokortison (dvs. kortisol) metaboliseras av 11 β -HSD2 till kortison, och vidare till dihydrokortison och tetrahydrokortison. Andra metaboliter är dihydrokortisol, 5 α -dihydrokortisol, tetrahydrokortisol och 5 α -tetrahydrokortisol. Kortison kan omvandlas till kortisol av 11 β -hydroxisteroiddehydrogenas typ 1 (11 β -HSD1).

Hydrokortison metaboliseras också av CYP3A4 till 6 β -hydroxikortisol (6 β -OHF). Andelen av 6 β -OHF av alla bildade metaboliter var 2,8–31,7 % vilket visar stor variation mellan individer.

Eliminering

Metabolismen av hydrokortison sker huvudsakligen i levern. 22–30 % av den intravenöst eller intramuskulärt administrerade dosen utsöndras i urinen inom 24 timmar. Om koncentrationen av läkemedlet i blodet ska hållas jämnt hög, ska den intravenösa eller intramuskulära dosen administreras med 4–6 timmars mellanrum.

Den administrerade dosen utsöndras så gott som fullständigt inom 12 timmar. Enligt observationer utsöndras intramuskulärt administrerat hydrokortisonnatriumsuccinat på nästan samma sätt som intravenöst injicerat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Hydrokortison ökade inte tumörincidensen hos han- och honråttor under en tvåårig karcinogenicitetsstudie.

Mutagenicitet

Kortikosteroider, en klass av steroidhormoner som inkluderar hydrokortison, uppvisar konsekvent negativa resultat vid bakteriell mutagenicitetsanalys. Hydrokortison och dexametason inducerade kromosomavvikelser i humana lymfocyter *in vitro* och hos möss *in vivo*. Den biologiska relevansen av dessa resultat är dock oklar eftersom hydrokortison inte ökade tumörincidensen hos han- eller honråttor under en tvåårig karcinogenicitetsstudie. Fludrokortison (9 α -fluorohydrokortison, strukturellt lik hydrokortison) var negativt i analysen av kromosomavvikelser i humana lymfocyter.

Reproduktionstoxicitet

Kortikosteroider har visats orsaka nedsatt fertilitet hos råttor. Hanråttor fick kortikosteron i doser om 0, 10 och 25 mg/kg/dygn via subkutan injektion en gång per dygn i 6 veckor. De parade sig med obehandlade honråttor. Den höga dosen sänktes till 20 mg/kg/dygn efter dag 15. Färre parningspluggar observerades, vilket kan ha berott på viktminskning i accessoriska könskörtlar. Antalet implantationer och levande foster minskade.

Kortikosteroider har visats vara teratogena hos många arter när en dos har motsvarat den humana dosen. I reproduktionsstudier på djur har glukokortikoider visat sig öka incidensen av missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar), embryofetal dödlighet (t.ex. ökat antal resorptioner) och tillväxthämning hos foster. Vid användning av hydrokortison sågs gomspalt när substansen administrerades till dräktiga möss och hamstrar under organogenesisen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver till injektionsvätska

Natriumdivätefosfatmonohydrat

Dinatriumfosfat

Natriumhydroxid

Vätska

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Inte känd.

6.3 Hållbarhet

Pulver till injektionsvätska: 5 år.

Färdigberedd lösning: 24 timmar i rumstemperatur.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver till injektionsvätska: Förvaras vid högst 25 °C.

Färdigberedd lösning: Förvaras i skydd mot ljus.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En Act-O-Vial-injektionsflaska av hydrolytisk typ I glas och en butylgummilock.
Förpackning: 250 mg pulver till injektionsvätska och 2 ml vätska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisning

- 1) Tryck ner plastaktivatorn så att lösningsmedlet rinner ner i den nedre delen av flaskan.
- 2) Vänd försiktigt på injektionsflaskan tills Solu-Cortef upplösts.
- 3) Ta av plathatten som skyddar proppen.
- 4) Desinficera proppen med ett antibakteriskt medel.

Obs: Slutför steg 1-4 innan du går vidare.

- 5) Stick in nålen vinkelrätt mot mitten av proppen så långt att nålspetsen blir synlig.
- 6) Vänd injektionsflaskan upp och ned och drag upp önskad dos.

Solu-Cortef kan även tillsättas i infusionslösningar: injicera läkemedlet antingen direkt i infusionsslangen (snabb effekt) eller blanda det i infusionslösningen (långsam infusion).

Lösningar som kan blandas med Solu-Cortef är glukosinfusionsvätska (5 %), natriumkloridinfusionsvätska (0,9 %) och en blandning av dessa två i förhållandet 1:1.

Före behandlingen ska läkemedel för parenteral användning alltid kontrolleras efter ögonmått, om det bara är möjligt vad gäller lösning och förvaringskärl, för att vara säkra på att inga partiklar finns med och att inga färgändringar har skett.

Använd endast helt klar lösning.

Kassera oanvänd lösning som har beretts för mer än en dag sedan.

Använd inte läkemedlet efter att hållbarhetstiden har utgått.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4405

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.12.1966

Datum för den senaste förnyelsen: 30.1.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.8.2023