



20. april 2018

PRODUKTRESUMÉ

for

Solu-Cortef, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
1328

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Solu-Cortef

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hydrocortison 100 mg og 250 mg som hydrocortisonnatriumsuccinat

Hjælpestoffer, som behandler skal være opmærksom på:
Benzylalkohol 9 mg/ml

Solu-Cortef 100 mg indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis.
Solu-Cortef 250 mg indeholder 30 mg natrium pr. dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Det frysetørrede pulver er hvidt eller offwhite og solvens er en klar, farveløs opløsning.
pH i rekonstitueret opløsning er 7,0-8,0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Binyrebarkinsufficiens.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Individuel, afhængig af sygdommens art.
Solu-Cortef skal indgives som intravenøs injektion eller infusion eller som intramuskulær injektion.

Dosering

Voksne:

Den anbefalede startdosis er 100 - 500 mg afhængig af sygdommens art og sværhedsgrad.

Dosis kan gentages med intervaller på 2, 4 eller 6 timer afhængig af patientens respons og kliniske tilstand.

Behandlingen initieres afhængigt af dosis ved intravenøs injektion over 30 sekunder (lavdosis Solu-Cortef svarende til 100 mg hydrocortison) til 10 minutter (højdosis Solu-Cortef svarende til 500 mg hydrocortison eller mere). Højdosisbehandling skal kun gives indtil patientens tilstand er stabil, og sædvanligvis ikke længere end 48 -72 timer. Bivirkninger ved kort tids højdosisbehandling eller lavdosisbehandling er ikke almindelige, men ulcus pepticum kan forekomme. Der tilrådes profylaktisk antacida behandling.

Hvis højdosisbehandlingen varer længere end 48-72 timer, er der risiko for, at patienten udvikler hypernatriæmi pga. natriumretention. Derfor kan det være en fordel, at patienten får et kortikosteroid såsom methylprednisolonnatriumsuccinat i stedet for Solu-Cortef, da der kun vil forekomme begrænset eller ingen natriumretention.

Patienter, der har været under højdosis kortikosteroidbehandling gennem et stykke tid, og som efterfølgende udsættes for svære stress tilstande som kirurgi, infektioner, opblussen/forværring i sygdom, kan udvikle manifest binyrebarkinsufficiens. Disse patienter bør derfor observeres nøje for tegn/symptomer på binyrebarkinsufficiens. Patienter under højdosis kortikosteroidbehandling bør aftrappes i dosis ved seponering af behandlingen for at undgå sekundær binyrebarkinsufficiens.

Pædiatrisk population:

Dosis bør nedsættes for spædbørn og børn, men skal dog fastsættes på baggrund af tilstandens sværhedsgrad og patientens respons, og ikke på alder eller vægt. Doseringen bør ikke være mindre end 25 mg per døgn.

Ældre:

Solu-Cortef anvendes primært ved akut lavdosisbehandling. Der er ingen dokumentation, for at dosisjustering er nødvendigt hos ældre, men de almindelige bivirkninger, der forekommer ved kortikosteroidbehandling, kan have mere alvorlige konsekvenser hos ældre. Det er derfor nødvendigt at overvåge patienten.

Nedsat leverfunktion

Der kan ses en øget virkning hos patienter med leversygdomme (se pkt. 4.4), hvorfor nedsat dosis bør overvejes.

Kortikosteroidbehandling er et supplement til den konventionelle behandling, og kan ikke erstatte denne behandling.

Yderligere fortynding er ikke nødvendig ved intravenøs eller intramuskulær injektion.

Administration

Fremstilling af opløsning til infusion:

Præparatet rekonstitueres som foreskrevet.

Solu-Cortef 100 mg rekonstitueret opløsning kan tilblendes 100-1000 ml 5 % glucose i vand (eller isotonisk natriumchloridopløsning eller 5 % glucose i isotonisk natriumchloridopløsning forudsat at patienten ikke er på natrium- eller saltfattig diæt).

Solu-Cortef 250 mg rekonstitueret opløsning kan tilblendes 250-1000 ml som ovenfor.

I tilfælde hvor små volumener ønskes kan op til 3 g Solu-Cortef opløses i 50 ml af de ovenfor nævnte opløsninger.

Brugsanvisning for todelte hætteglas (Act-O-Vial):

1. Tryk plastikhætten hårdt nedad, således at solvens løber ned i den underste del af flasken.
2. Ryst flasken indtil indholdet er opløst.
3. Fjern den cirkulære plastikbeskytter, der dækker gummihætten. Desinficer gummihætten.
4. Stik nålen vinkelret ind gennem midten af gummihætten indtil nålespidsen er synlig. Vend flasken om og træk den ønskede dosis op.

Parenterale lægemidler skal undersøges for partikler eller misfarvning ved visuel inspektion før anvendelse, når opløsningen og emballagen tillader det.

4.3 Kontraindikationer

- Systemiske svampeinfektioner.
- Præmature og nyfødte (se pkt. 4.4).
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Intratekal anvendelse.
- Epidural anvendelse.

Administration af levende eller levende svækkede vacciner er kontraindiceret hos patienter, der får immunsupprimerende doser af kortikosteroider.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Relative kontraindikationer

Immunsystemet

Allergiske reaktioner kan forekomme. De nødvendige forholdsregler skal, grundet sjældne tilfælde af hudreaktioner og anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner (f.eks. bronkospasme) hos patienter behandlet med parenterale kortikosteroider, tages før administration af Solu-Cortef, især hvis patienten har lægemiddelallergi i anamnesen.

Immunosupprimerende virkning/ øget modtagelighed over for infektioner

Kortikosteroider kan øge modtagelighed for infektion, maskere tegn på infektioner, og nye infektioner kan opstå under behandling. Behandling med kortikosteroider kan nedsætte modstandskraften, og lokalisering af infektionen kan være vanskelig. Infektioner med patogener herunder vira, bakterier, svampe, protozoer eller helminter kan være en komplikation til behandling med kortikosteroider alene eller ved kombination med andre immunosuppressiva, der påvirker cellulær eller humoral immunitet eller den neutrofile aktivitet. Sådanne infektioner kan være milde, men kan også være alvorlige og til tider letale. Hyppigheden af infektiøse komplikationer øges ved stigning af kortikosteroiddosis.

Patienter i behandling med immunsuppressiva er mere modtagelige for infektioner i forhold til raske personer. Eksempelvis kan skoldkopper og mæslinger blive mere alvorlige og udvikle sig letalt hos ikke-immuniserede børn og voksne i behandling med kortikosteroider. Patienter, der får immunsupprimerende doser af kortikosteroider, bør oplyses om, at de skal undgå smitte med skoldkopper eller mæslinger, og at de, hvis de bliver eksponeret, skal søge medicinsk rådgivning. Dette er særligt vigtigt, når det gælder børn.

Administration af levende eller levende svækkede vacciner er kontraindiceret hos patienter, der får immunsupprimerende doser af kortikosteroider. Dræbte eller inaktiverede vacciner kan administreres til patienter, der får immunsupprimerende doser af kortikosteroider, men effekten af vaccinen kan dog være nedsat. En indiceret immuniseringsprocedure kan udføres hos patienter, der får non-immunsupprimerende doser af kortikosteroider.

Ved aktiv tuberkulose bør kortikosteroidbehandling begrænses til tilfælde af fulminant eller dissemineret tuberkulose, hvor kortikosteroidet anvendes som en del af behandlingen i forbindelse med passende tuberkulosebehandling. Hvis kortikosteroider er indiceret til patienter med latent tuberkulose eller tuberkulinreaktive patienter, skal disse observeres nøje, da genopblussen af sygdommen kan forekomme. Ved længerevarende kortikosteroidbehandling bør patienterne modtage antituberkuløs behandling.

Hvis der anvendes rifampicin i et antituberkuløst program, skal der tages højde for rifampicins øgede effekt på den metaboliske clearance af kortikosteroider i leveren. Det kan derfor være nødvendigt at øge dosis af kortikosteroid.

Kaposi sarkom kan forekomme hos patienter, som får behandling med kortikosteroider. Seponering af kortikosteroid kan give klinisk bedring.

Kortikosteroiders rolle ved septisk shock er kontroversiel, og tidligere forsøg har vist både fordelagtige og skadelige virkninger. Nyere data tyder på, at supplerende kortikosteroidbehandling kan være en fordel for patienter med påvist septisk shock, som samtidig har binyrebarkinsufficiens. Rutinemæssig brug af kortikosteroider ved septisk shock anbefales ikke. Et systematisk review af en kortvarig, højdosis kortikosteroidbehandling, understøtter ikke brugen heraf. En meta-analyse tyder på, at en længere behandling (5-11 dage), med lavdosis kortikosteroid kan reducere dødeligheden, særligt hos patienter med vasopressor-afhængigt septisk shock.

Patienter i kortikosteroidbehandling bør ikke blive vaccineret mod kopper, mens de er i behandling. Andre immuniseringsprocesser bør heller ikke foretages hos patienter i kortikosteroidbehandling, især ved høje doser, på grund af risiko for neurologiske komplikationer og manglende antistof respons. Dog kan immuniseringsprocesser foretages hos patienter, der får kortikosteroider som substitutionsbehandling, f.eks. for Addisons sygdom.

Vaskulære sygdomme

Der er rapporteret trombose, herunder venøs tromboemboli, ved brug af kortikosteroider. Kortikosteroider bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter som har eller som er disponerede for tromboemboliske lidelser.

Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed til patienter med hypertension.

Det endokrine system

Hos patienter i kortikosteroidbehandling, som er udsat for usædvanlig stress, er øget dosis af hurtigtvirkende kortikosteroid før, under og efter en stressende situation indiceret.

Dosisjustering kan være nødvendig ved bedring eller forværring af sygdommen på grund af patientens individuelle respons på behandlingen, eller hvis patienten bliver udsat for psykiske eller fysiske stressfaktorer som alvorlig infektion, operation eller traume. Monitorering i op til et år efter seponering af længerevarende eller højdosis behandling med kortikosteroider kan være nødvendig.

Langtidsbehandling med farmakologiske doser af kortikosteroider kan føre til suppression af hypothalamus-hypofyse-binyrebarkfunktionen (sekundær binyrebarkinsufficiens). Graden og varigheden af binyrebarkinsufficiens er forskellig blandt patienter og afhænger af dosis, frekvens, administrationstid og varighed af kortikosteroidbehandling.

Akut binyrebarkinsufficiens med fatalt udfald kan forekomme ved hurtig seponering af kortikosteroider.

Lægemedelinduceret sekundær binyrebarkinsufficiens kan derfor mindskes ved gradvis reduktion af dosis. Denne relative insufficiens kan vedvare i måneder efter seponering. Hormonbehandlingen bør derfor genoptages, hvis der opstår stress hos patienten i denne periode.

Seponerings-symptomer, som ikke er relateret til binyrebarkinsufficiens, kan også opstå ved pludselig ophør af behandlingen med glukokortikosteroider. Seponerings-symptomer inkluderer symptomer som appetitmangel, kvalme, opkastning, hypotension, letargi, hovedpine, feber, artralgi, myalgi, afskalning, vægttab og/eller dårlig almentilstand. Disse symptomer menes mere at opstå på grund af den pludselige ændring i glukokortikoidkoncentrationen frem for et lavt kortikosteroidniveau.

Da kortikosteroider kan medføre eller forværre Cushings syndrom, bør kortikosteroider undgås hos patienter med Cushings sygdom.

Kortikosteroidvirkningen øges hos patienter, der lider af hypothyroidisme.

Psykiske forstyrrelser

Psykiske forstyrrelser varierende fra eufori, søvnløshed, humørsvingninger, personlighedsændringer og svær depression til åbenlyse psykotiske manifestationer kan forekomme efter kortikosteroidbehandling. Eksisterende emotionel ustabilitet eller psykotiske tendenser kan forværres af kortikosteroider.

Systemiske kortikosteroider kan føre til potentielt alvorlige psykiske forstyrrelser (se pkt. 4.8). Symptomerne opstår typisk inden for få dage eller uger efter behandlingsstart. De fleste reaktioner forsvinder efter enten dosisreduktion eller seponering, selvom specifik behandling kan være nødvendig. Psykiske forstyrrelser er blevet rapporteret efter seponering af kortikosteroider, men frekvensen er ikke kendt. Patienter/sundhedspersonale bør søge medicinsk vejledning, hvis patienten får psykiske forstyrrelser, især ved mistanke om depression eller selvmordstanker. Patienter/sundhedspersonale skal være opmærksom

på mulige psykiske forstyrrelser, der kan opstå enten under eller straks efter nedtrapning af behandlingen med systemiske kortikosteroider.

Metabolisme og ernæring

Kortikosteroider, herunder hydrocortison, kan øge blodsukkeret, forværre eksisterende diabetes og prædisponere patienter i længerevarende behandling til diabetes mellitus.

Behandling med kortikosteroider kan øge insulinresistens, hvorfor der er risiko for udvikling af manifest diabetes hos patienter med nedsat glukosetolerance. Dette kan tilsvarende medføre et øget behov for insulin eller orale antidiabetika hos patienter i behandling for diabetes mellitus.

Nervesystemet

Kortikosteroider bør undgås til patienter med kramper.

Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed til patienter med myasthenia gravis (se også information om myopati i afsnittet om Knogler, led og muskler).

Der er rapporteret alvorlige medicinske hændelser i forbindelse med intratekal/epidural anvendelse (se pkt. 4.8).

Der er rapporteret om epidural lipomatose hos patienter, som tager kortikosteroider, typisk ved langtidsbrug af høje doser.

Øjne

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider. Central serøs korioretinopati kan medføre retinaløsning.

Længerevarende brug af kortikosteroider kan medføre subkapsulær katarakt og nukleær katarakt (specielt hos børn), eksophthalmus eller øget intraokulært tryk, som kan føre til glaukom med risiko for skade på den optiske nerve og kan øge sekundær okulær infektion på grund af svamp eller virus.

Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed til patienter med okulær herpes simplex på grund af risikoen for perforation af cornea.

Hjerte

Bivirkninger forårsaget af glukokortikosteroider i det kardiovaskulære system, som dyslipidæmi og hypertension, kan prædisponere behandlede patienter, som har eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer, til yderligere kardiovaskulære bivirkninger, hvis der anvendes høje doser og længere behandling. Derfor bør kortikosteroider anvendes med forsigtighed til disse patienter og der bør være opmærksomhed på risikojusteringer og yderligere monitorering af hjertet, hvis det er nødvendigt. Lave doser kan reducere incidensen af komplikationer ved kortikosteroidbehandlingen.

Systemiske kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed, og kun hvis det er strengt nødvendigt, hos patienter med kronisk venstresidig hjerteinsufficiens.

Mave-tarm kanalen

Høje doser kortikosteroider kan medføre akut pankreatitis.

Evidensen for en sammenhæng mellem anvendelse af kortikosteroider og udvikling af peptisk ulceration er ikke entydig. Glukokortikosteroidbehandling kan dog maskere symptomer på peptisk ulceration, så perforation eller hæmorrhagi kan opstå uden væsentlig smerte. Glukokortikosteroidbehandling kan maskere peritonitis eller andre tegn eller symptomer forbundet med sygdomme i mave-tarmkanalen, som f. eks. perforation, obstruktion og pankreatitis. I kombination med NSAID (non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler) præparater øges risikoen for udvikling af gastrointestinal ulceration.

Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed til patienter med uspecifik ulcerativ colitis, hvis der er risiko for perforation, absces eller andre pyogene infektioner, diverticulitis, nylig intestinal anastomose eller aktiv eller latent peptisk ulceration.

Lever og galdeveje

Der er set hepatobiliære forstyrrelser som kan være reversible efter seponering af behandlingen. En passende monitorering er derfor påkrævet.

Hydrocortison kan have en øget virkning hos patienter med leversygdomme, da metabolisme og elimination af hydrocortison er signifikant nedsat hos disse patienter (se også pkt. 4.2 for dosering til patienter med nedsat leverfunktion). Kortikosteroidvirkningen øges hos patienter, der har levercirrhose.

Knogler, led og muskler

Akut myopati er set ved brug af høje doser kortikosteroid, oftest hos patienter med lidelser i den neuromuskulære transmission (f.eks. myasthenia gravis) eller hos patienter som får samtidig behandling med antikolinergika som f.eks. neuromuskulære blokkere (f.eks. pancuronium). Denne akutte myopati er universel, kan involvere øjen- og respirationsmuskler og kan resultere i kvadriparese. Forhøjet kreatinkinase kan forekomme. Klinisk bedring eller helbredelse efter seponering af kortikosteroider kan tage uger til år.

Osteoporose er en almindelig men sjældent diagnosticeret bivirkning forbundet med et langtidsbrug af store doser glucokortikoider.

Der må afhængigt af behandlingsvarigheden og den anvendte dosis, forventes en negativ påvirkning af calciummetabolismen. Profylakse af osteoporose anbefales derfor og er særlig vigtig, hvis andre risikofaktorer er til stede, herunder familiær disposition, fremskreden alder, postmenopause, utilstrækkeligt indtag af proteiner og calcium, overdreven rygning, overdrevent alkoholforbrug samt reduceret fysisk aktivitet. Profylaksen er baseret på et tilstrækkeligt indtag af calcium og D-vitamin samt fysisk aktivitet. I tilfælde af forud eksisterende osteoporose bør en tillægsbehandling overvejes.

Nyre og urinveje

Kortikosteroider bør anvendes med forsigtighed til patienter med nyreinsufficiens.

Undersøgelser

Hydrocortison kan fremkalde forhøjet blodtryk, salt- og væskeretention samt øget udskillelse af kalium. Saltfattig og kaliumrig diæt kan overvejes. Alle kortikosteroider øger calciumudskillelsen.

Salt og/eller et mineralokortikoid bør administreres samtidig, da mineralokortikoidsekretionen kan være nedsat.

Skader, forgiftning og komplikationsprocedure

Systemiske kortikosteroider bør ikke anvendes til behandling af traumatisk hjerneskade.

Andet

Systemisk behandling med glukokortikoid må som hovedregel være en specialisstopgave.

Da komplikationer ved kortikosteroidbehandling er dosisafhængig, skal en vurdering af dosis, behandlingsvarighed samt risk/benefit foretages for hver patient i forhold til dosis og varighed og i forhold til enten daglig eller intermitterende behandling.

Det bør efter en risk/benefit vurdering overvejes at skifte fra parenteral til oral administration efter længerevarende kortikosteroidbehandling.

Der skal anvendes den lavest mulige dosis af kortikosteroidet som kan kontrollere tilstanden, der skal behandles, og når dosisreduktion er mulig, skal denne ske gradvist.

Der er rapporteret fæokromocytom krise, herunder fatale tilfælde, efter anvendelse af systemiske kortikosteroider. Kortikosteroider bør kun administreres til patienter med formodet eller konstateret fæokromocytom efter en nøje risk/benefit vurdering.

Det forventes, at samtidig behandling med CYP3A-hæmmere, herunder cobicistat-holdige lægemidler, øger risikoen for systemiske bivirkninger. Kombination bør undgås, medmindre fordelene opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroid-bivirkninger. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger (se pkt. 4.5).

Acetylsalicylsyre og NSAIDs bør anvendes med forsigtighed sammen med kortikosteroider (se pkt. 4.5).

De alvorlige bivirkninger kræver særlig forsigtighed ved en række manifeste og latente sygdomme.

Kortikosteroider bør ikke administreres til gravide kvinder med præeklampsi, eklampsi eller tegn på skadet placenta i den profylaktiske behandling af hyalinmembransygdom hos for tidligt fødte.

Kortikosteroider kan ændre motiliteten og antallet af spermatozoer hos nogle patienter.

Intramuskulær injektion af kortikosteroider bør gives dybt i de store muskler for at undgå lokal vævsatrofi.

Patienter i længerevarende behandling bør bære et kort, der angiver præparat, tidspunkt for behandlingens start samt lægens eller afdelingens navn.

Solu-Cortef medfører nedsat reaktion på hudpriktest.

Solu-Cortef indeholder natrium (se pkt.2). Der er risiko for udvikling af hypernatriæmi ved længere tids højdosis kortikosteroidbehandling pga. natriumretention. Serum-natrium bør derfor kontrolleres.

Brug til børn

Solu-Cortef indeholder 9 mg benzylalkohol/ml.

Benzylalkohol må ikke gives til præmature og nyfødte. Benzylalkohol kan give forgiftningsreaktioner og anafylaktoide reaktioner hos spædbørn og børn op til 3 år (se pkt. 4.3).

Konserveringsmidlet benzylalkohol er fundet at være associeret med alvorlige bivirkninger, herunder ”gasping syndrome” og død hos pædiatriske patienter. Selvom de normale terapeutiske doser af lægemidlet, sædvanligvis indeholder en væsentlig lavere mængde benzylalkohol end de mængder, der er rapporteret i forbindelse med ”gasping syndrom”, er mængden af benzylalkohol, som kan forårsage toksicitet dog ukendt. Risikoen for benzylalkohol-toksicitet afhænger af den administrerede mængde samt leverens afgiftningskapacitet. Præmature og spædbørn med lav fødselsvægt kan have en større risiko for at udvikle toksicitet.

Da administration af kortikosteroider kan hæmme væksthastigheden og reducere den endogene kortikosteroidproduktion hos nyfødte og børn, bør vækst og udvikling følges nøje hos disse patienter, hvis de får længerevarende behandling. Behandlingen bør kun anvendes til særligt alvorlige indikationer.

Spædbørn og børn der får længerevarende behandling har især risiko for øget intrakranielt tryk.

Høje doser kortikosteroider kan medføre pankreatitis hos børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Hydrocortison metaboliseres af 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β -HSD2) og enzymet cytochrom P450 (CYP) 3A4. CYP3A4 enzymet katalyserer 6 β -hydroxylering af steroider, som er det essentielle trin i fase-I-metabolismen for både endogene og syntetiske kortikosteroider. Mange andre stoffer er også CYP3A4-substrater, og nogle af disse har vist sig at kunne ændre glucokortikoid-metabolismen ved at inducere (opregulere) eller hæmme CYP3A4-enzymet.

CYP3A4-hæmmere – kan hæmme metabolismen i leveren og øger plasmakoncentrationen af hydrocortison. Ved tilstedeværelse af CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, clarithromycin og grapefrugtjuice) kan det være nødvendigt at nedsætte dosis af hydrocortison for at undgå steroidtoksicitet.

CYP3A4-inducere – kan øge metabolismen i leveren og nedsætte plasmakoncentration af hydrocortison. Ved tilstedeværelse af en CYP3A4-hæmmere (f.eks. rifampin, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin) kan det være nødvendigt at øge dosis af hydrocortison for at opnå det ønskede resultat.

CYP3A4-substrat – Ved tilstedeværelse af et andet CYP3A4-substrat kan hydrocortison påvirke metabolismen i leveren, og en tilsvarende dosisjustering er nødvendig. Der er

større sandsynlighed for, at bivirkningerne som ses ved brug af lægemidlet alene, kan forekomme i forbindelse med samtidig administration.

Ikke-CYP3A4 medierede virkninger – Andre interaktioner og virkninger, der opstår med hydrocortison, er beskrevet i nedenstående tabel 1.

Tabel 1 viser en liste og en beskrivelse af de mest almindelige og/eller klinisk vigtige lægemiddelinteraktioner eller virkninger af hydrocortison.

Tabel 1. Vigtige lægemiddel- eller stofinteraktioner/-virkninger med hydrocortison

Lægemiddelklasse eller type - Lægemiddel eller stof	Interaktion/virkninger
Antibakteriel - ISONIAZID	CYP3A4-hæmmer.
Antibiotika, Antituberkulær - RIFAMPICIN	CYP3A4- inducere
Antikoagulantia (oral)	Kortikosteroiders virkning på orale antikoagulantia er varierende. Der er set øget såvel som nedsat effekt af antikoagulantia ved samtidig administration af kortikosteroider, Koagulationsparametre bør derfor monitoreres for at bibeholde den ønskede antikoagulerende effekt.
Anti-konvulsiva - CARBAMAZEPIN	CYP3A4- inducere (og substrat)
Antikonvulsiva – - PHENOBARBITAL - PHENYTOIN	CYP3A4-inducere
Antikolinergika - NEUROMUSKULÆRE BLOKKERE	Kortikosteroider kan påvirke virkningen af antikolinergika. 1) Akut myopati er rapporteret i forbindelse med samtidig brug af højdosis af kortikosteroider og antikolinergika, herunder neuromuskulære blokkere (se pkt. 4.4). 2) Antagonismen af den neuromuskulære blokkerende virkning af pancuronium og vecuronium er set hos patienter, der tager kortikosteroider. Denne interaktion kan forventes med alle kompetitive neuromuskulære blokkere.
Kolinesterasehæmmere	Det er vist at steroider kan nedsætte virkningen af kolinesterasehæmmere ved myasthenia gravis.
Antidiabetika	Da kortikosteroider kan øge blodsukkerkoncentrationerne, kan dosisjustering af

Lægemiddelklasse eller type - Lægemiddel eller stof	Interaktion/virkninger
	antidiabetika være nødvendig.
Antiemetika - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4-hæmmere (og substrater)
Antimykotika - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	CYP3A4-hæmmere (og substrater)
Antivirale lægemidler - HIV-PROTEASE-HÆMMERE	CYP3A4-hæmmere (og substrater) 1) Proteasehæmmere som indinavir og ritonavir kan øge plasmakoncentrationen af kortikosteroider. 2) Kortikosteroider kan inducere metabolismen af HIV-proteasehæmmere, hvilket resulterer i reducerede plasmakoncentrationer.
Farmakokinetisk fremmer -COBICISTAT	CYP3A4-hæmmer
Aromatasehæmmere - AMINOGLUTETIMID	Aminoglutetimid-induceret binyrebarksuppression kan forværre endokrine ændringer, der skyldes længerevarende kortikosteroidbehandling.
Calciumkanalblokkere - DILTIAZEM	CYP3A4-hæmmer (og substrat)
Hjerteglykosider - DIGOXIN	Samtidig brug af kortikosteroider og hjerteglykosider kan øge risikoen for arytmier eller digitalisforgiftning, som er forbundet med hypokaliæmi. Hos alle patienter som får denne kombination af lægemidler skal serumelektrolytbalancen monitoreres, især med hensyn til kaliumniveauet.
Østrogener (herunder orale antikonceptiva indeholdende østrogener)	CYP3A4-hæmmer (og substrat) Østrogener kan forstærke virkningen af hydrocortison ved at øge koncentrationen af transcortin og dermed nedsætte mængden af hydrocortison, der kan metaboliseres. Dosisjustering af hydrocortison kan være nødvendigt, hvis østrogener tilføjes eller fjernes fra et stabilt dosisregime.
Grapefrugtjuice	CYP3A4-hæmmer
Immunsuppressiva - CICLOSPORIN	CYP3A4-hæmmer (og substrat)

Lægemiddelklasse eller type - Lægemiddel eller stof	Interaktion/virkninger
	Ved samtidig brug af ciclosporin og kortikosteroider er der set øget aktivitet for både ciclosporin og kortikosteroider. Der er set kramper ved samtidig brug.
Immunosuppressiva - CYCLOPHOSPHAMID - TACROLIMUS	CYP3A4-substrater
Makrolidantibiotika - CLARITHROMYCIN - ERYTHROMYCIN	CYP3A4-hæmmere (og substrater)
Makrolidantibiotika - TROLEANDOMYCIN	CYP3A4-hæmmer
NSAIDs - højdosis ASPIRIN (acetylsalicylsyre)	1) Der kan forekomme flere tilfælde af gastrointestinal blødning og ulceration, når kortikosteroider administreres sammen med NSAID. 2) Kortikosteroider kan øge clearance af højdosis acetylsalicylsyre, hvilket kan føre til nedsat salicylatserumniveau. Seponering af kortikosteroider kan føre til forhøjet salicylatserumniveau, hvilket kan medføre en øget risiko for salicylattoksicitet.
Ikke kalium-besparende lægemidler	Når kortikosteroider anvendes sammen med ikke kaliumbesparende lægemidler (herunder diuretika), bør patienten observeres tæt for udvikling af hypokaliæmi. Der er også en øget risiko for hypokaliæmi ved samtidig brug af kortikosteroider og amphotericin B, xantener og beta-2-agonister. Rapporter har vist, at samtidig brug af amphotericin B og hydrocortison kan føre til kardiomegali og kronisk venstresidig hjerteinsufficiens.
Somatropin	Kortikosteroider modvirker virkningen af somatropin.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet:

Dyreforsøg har vist, at kortikosteroider nedsætter fertiliteten (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen data vedrørende fertiliteten hos mennesker.

Graviditet:

Nogle dyreforsøg har vist, at kortikosteroider, herunder hydrocortison, der administreres til hunner i høje doser, kan forårsage fosterskade. Kortikosteroider administreret til gravide kvinder synes dog ikke at forårsage medfødte misdannelser. Da der ikke er udført tilstrækkelige reproduktionsforsøg hos mennesker med hydrocortisonnatriumsuccinat, bør Solu-Cortef kun anvendes på tvingende indikation under graviditet, når fordelene for moderen er større end den potentielle risiko for moderen eller det ufødte barn.

Visse kortikosteroider passerer placenta. Nogle forsøg viste en øget forekomst af lav fødselsvægt hos spædbørn født af mødre, der har fået kortikosteroider. Det tyder på, at risikoen for lav fødselsvægt er dosisafhængig hos mennesker, og kan mindskes ved at administrere lavere doser af kortikosteroider. Spædbørn født af mødre, der har fået betydelige doser af kortikosteroider under graviditeten, skal observeres nøje og evalueres for tegn på nedsat binyrefunktion.

Der er ingen erfaring med anvendelse af kortikosteroider under fødsler.

Katarakt er set hos spædbørn født af mødre som har været i længerevarende behandling med kortikosteroider under graviditeten.

Benzylalkohol kan passere placenta (se pkt. 4.4).

Amning:

Hydrocortisonnatriumsuccinat udskilles i modermælken, og der er risiko for påvirkning af barnet selv ved terapeutiske doser.

Solu-Cortef bør kun anvendes på tvingende indikation i ammeperioden, når fordelene for moderen er større end den potentielle risiko for det ammede barn. Det ammede barn bør observeres for evt. vækst- og binyrebarkhæmning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Det er ikke systematisk vurderet om kortikosteroider påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Bivirkninger som synkope, svimmelhed og kramper kan opstå efter behandling med kortikosteroider. I så tilfælde bør patienten ikke køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne er de vanlige for systemisk behandling kortikosteroider. De er afhængige af dosering og behandlingsvarighed. Bivirkningerne er normalt reversible og mindskes ved reduktion af dosis, hvilket normalt er at foretrække frem for seponering af behandlingen.

Mindst 1 – 10 % af patienterne vil få bivirkninger. De skyldes præparatets kraftige glucocorticoide virkning. De almindeligste bivirkninger ved længerevarende systemisk behandling kan henføres til hæmning af hypothalamus/hypofyse/binyrebarkfunktion og iatrogen hyperkorticisme samt hypokaliæmi, natriumretention og ødem.

Følgende bivirkninger er blevet observeret og rapporteret under behandling med Solu-Cortef med følgende hyppigheder: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Infektioner og parasitære sygdomme Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Opportunistiske infektioner, infektioner,
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra	Kaposi sarkom.

forhåndenværende data).	
Blod og lymfesystem Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Leukocytose
Immunsystemet Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Lægemiddel-overfølsomhedsreaktioner, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion.
Det endokrine system Almindelig (>1/100 og <1/10) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Aktivering af latent diabetes mellitus stigende til manifest diabetes mellitus. Udvikling af Cushingoide symptomer. Hypopituitarisme, seponeringssymptomer (steroider).
Metabolisme og ernæring Almindelig (>1/100 og <1/10) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Hypokaliæmi, ødem. Metabolisk acidose, natriumretention, væskeretention, hypokalæmisk alkalose, dyslipidæmi, nedsat glucosetolerance, øget behov for insulin (eller orale antidiabetika ved behandling af diabetes mellitus), lipomatose, øget appetit (kan forårsage vægtøgning), kaliumtab.
Psykiske forstyrrelser Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Affektive forstyrrelser (herunder depression, eufori, affektlabilitet, stofafhængighed, selvmordstanker) Psykotiske forstyrrelser (herunder mani, vrangforestillinger, hallucinationer og skizofreni) Mental forstyrrelse, personlighedsændringer, konfusion, angst, humørsvingninger, unormal opførsel, søvnløshed, irritation.
Nervesystemet Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Epidural lipomatose, øget intrakranielt tryk, benign intrakraniell hypertension, kramper, amnesi, kognitiv forstyrrelse, svimmelhed, hovedpine, pseudotumor cerebri.

<p>Øjne Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).</p>	<p>Central serøs chorioretinopati, katarakt, glaukom, exophthalmus, sløret syn (se også pkt. 4.4).</p>
<p>Øre og labyrint Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).</p>	<p>Vertigo.</p>
<p>Hjerte Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).</p>	<p>Hjerteinsufficiens hos hjertesygge patienter.</p>
<p>Vaskulære sygdomme Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).</p>	<p>Trombose, hypertension, hypotension.</p>
<p>Luftveje, thorax og mediastinum Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).</p>	<p>Lungeemboli, gasping syndrom (se pkt. 4.4), hikke.</p>
<p>Mave-tarm-kanalen Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).</p>	<p>Dyspepsi, og forværring af eksisterende ventrikelulcus. Ulcus pepticum med risiko for perforation og blødning, tarmperforation, gastrisk blødning, pankreatitis, esophagitis, abdominal distension, abdominal smerter, diarré, dyspepsi, kvalme.</p>
<p>Hud og subkutane væv Almindelig (>1/100 og <1/10) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).</p>	<p>Cushingoide hudforandringer med ændret fedtfordeling. Angioødem, hirsutisme, petekkier, ekkymoser, hudatrofi, erytem, hyperhidrose, hudstriae, udslæt, pruritus, urticaria, akne, hypopigmentering af huden.</p>
<p>Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig (>1/100 og <1/10) Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).</p>	<p>Muskelatrofi. Muskelsvaghed, myalgi, myopati, muskelatrofi, osteoporose, osteonekrose, patologiske frakturer, neuropatisk artropati, arthralgi, væksthæmning hos børn.</p>

Det reproduktive system og mammae Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Menstruationsforstyrrelser.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Nedsat sårheling, perifert ødem, træthed, utilpashed, infektion på injektionsstedet.
Undersøgelser Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Øget intraokulært tryk, nedsat kulhydrattolerance, nedsat kalium i blodet, forhøjet urin calcium, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet basisk fosfatase, øget serumkarbamid, nedsat reaktion på hudpriktest.
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).	Vertebrale kompressionsfrakturer, seneruptur.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Symptomer:

Akut overdosering af kortikosteroider, inklusiv Solu-Cortef, medfører ingen kliniske symptomer.

Hyppig dosering over en længere periode kan fremkalde en Cushing-lignende tilstand.

Få dages overdosering med kortikosteroid forventes ikke at medføre skadelige virkninger, med mindre doserne er ekstreme, så længe behandlingen ikke samtidig er relativt kontraindiceret, som hos patienter med diabetes mellitus, glaucom eller aktiv peptisk ulceration eller hos patienter, der behandles med digitalis, antikoagulantia (coumarin-derivater) eller kaliumudskillende diuretika.

Behandling:

Symptomatisk behandling af komplikationer på grund af kortikosteroidernes metaboliske effekt, den grundliggende sygdom, følgesygdomme eller interaktioner. Der kendes ingen specifik antidot ved tilfælde af overdosering. Symptomatisk og understøttende behandling anbefales.

Hydrocortison er dialyserbart.

4.10 Udlevering

B.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

H 02 AB 09 - Glukokortikoider

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Kortikosteroid med antiinflammatorisk, antiallergisk og immunosuppressiv virkning.

Glukokortikoider, naturligt forekommende og syntetiske, er adrenocorticale steroider.

Naturligt forekommende glukokortikoider (hydrocortison og cortisol), som også har saltretinerende egenskaber, anvendes som substitutionsterapi ved binyrebarkinsufficiens. De tilsvarende syntetiske glukokortikoider anvendes primært i kraft af deres antiinflammatoriske virkninger ved lidelser i mange organsystemer.

Hydrocortisonnatriumsuccinat har samme metaboliske og antiinflammatoriske virkning som hydrocortison. Ved parenteral anvendelse i ækvimolære mængder har de to stoffer ækvivalent biologisk aktivitet. Den letopløselige natriumsuccinat-ester af hydrocortison giver mulighed for øjeblikkelig intravenøs administration af høj hydrocortisondosis i små mængder solvens, og er især brugbar, hvis der hurtigt ønskes et højt indhold af hydrocortison i blodet. Efter intravenøs administration af hydrocortisonnatriumsuccinat ses effekt inden for en time. Det varierer hvor længe virkningen opretholdes.

Glukokortikoider giver omfattende og forskelligartede metaboliske virkninger. Desuden modificerer de kroppens immunrespons på varierende stimuli. Den relative potens for methylprednisolonnatriumsuccinat og hydrocortisonnatriumsuccinat målt ved nedsættelse af eosinofiltal efter intravenøs administration, er 5 til 1. Dette er i overensstemmelse med den relative orale potens for methylprednisolon og hydrocortison.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter administration af en enkel intravenøs dosis hydrocortisonnatriumsuccinat højere end 20 mg til raske mænd blev der påvist non-lineær kinetik for hydrocortison. Tilsvarende farmakokinetiske parametre ses i tabel 2.

Tabel 2. Gennemsnitlige (SD) hydrocortison farmakokinetiske parametre efter en enkelt intravenøs dosis

Dosis (mg)	Raske voksne mænd (21-29 år; N = 6)			
	5	10	20	40
Samlede eksponering (AUC _{0-∞} ; ng·h/ml)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Clearance (Cl; ml/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Distributionsvolumen ved steady state (V _{dss} ; l)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)
Eliminationshalveringstid (t _{1/2} ; time)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)
Cmax (ng/ml)	312	573	1095	1854

AUC_{0-∞} = areal under kurven fra tid nul til uendelig

Cmax = den maksimale koncentration

Absorption

Hydrocortisonnatriumsuccinat blev absorberet hurtigt ved intramuskulær administration.

Distribution

Hydrocortison fordeles i stor udstrækning i vævet, krydser blodhjernebarrieren og udskilles i modermælken. Hydrocortisons distributionsvolumen ved steady-state er ca. mellem 20-40 l (tabel 2). Hydrocortison binder til glycoproteinet transcortin (dvs. corticosteroid bindende globulin) og albumin. Hydrocortisons plasmaproteinbinding i mennesker er ca. 92 %.

Metabolisme

Hydrocortison (dvs., cortisol) bliver metaboliseret af 11β-HSD2 til cortison, og efterfølgende til dihydrocortison og tetrahydrocortison. Andre metabolitter inkluderer dihydrocortisol, 5α-dihydrocortisol, tetrahydrocortisol og 5α-tetrahydrocortisol. Cortison kan omdannes til cortisol via 11β-hydroxysteroiddehydrogenase type 1 (11β-HSD1). Hydrocortison bliver også metaboliseret via CYP3A4 til 6β-hydroxycortisol (6β-OHF) og 6β-OHF varierende fra 2,8% til 31,7% af de totale producerede metabolitter. Dette viser store inter-individuelle variationer.

Udskillelse

Udskillelse af den administrerede dosis er næsten komplet inden for 12 timer. Når hydrocortisonnatriumsuccinat er administreret intramuskulært, bliver det udskilt i et mønster lignende det, som ses ved intravenøs injektion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet

Hydrocortison øgede ikke incidensen af tumorer hos han- og hunrotter i et 2 årigt karcinogenicitetsforsøg.

Mutagenese

Kortikosteroider er negative i bakterielle mutagenicitetstest. Hydrocortison og dexamethason forårsagede kromosomafvigelse i humane lymfocytter *in vitro* og i mus *in vivo*.

Den biologiske relevans af disse fund står dog ikke klart, da hydrocortison ikke øgede incidensen af tumorer hos rotter i et 2 årigt karcinogenitetsforsøg.

Reproduktionstoksicitet

Det er påvist, at kortikosteroider nedsætter fertiliteten hos rotter. Hanrotter fik kortikosteron-doser på 0, 10 og 25 (20) mg/kg/dag som subkutan injektion én gang dagligt i 6 uger og de parrede sig med ubehandlede hunrotter. Der sås et fald i parringspropper, der kan være

sekundære til den nedsatte vægt af accessoriske kønskirtler. Antallet af implantationer og levende fostre blev reduceret.

Kortikosteroider har vist sig at være teratogene hos mange arter, når de gives i doser svarende til den humane dosis. I reproduktionsforsøg på dyr blev det påvist, at glukokortikoider øger antallet af misdannelser (ganespalte, skeletale misdannelser), fosterdødelighed (f.eks. stigning i resorptioner) og intrauterin væksthæmning. Der blev set ganespalte hos afkommet af drægtige mus og hamster behandlet med hydrocortison under organogenesen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumdihydrogenphosphat, monohydrat
Dinatriumphosphat, anhydrous
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæsker
Benzylalkohol

6.2 Uforligeligheder

Bør kun blandes med de injektionsvæsker, der er nævnt i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

100 mg: 3 år.
250 mg: 5 år

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution er dokumenteret i 6 timer ved 25°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringsbetingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 6 timer ved 25°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Før rekonstitution: Ingen
Efter rekonstitution: se pkt. 6.3.

Opbevares i original emballage.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas.

Solu-Cortef[®] findes i følgende pakningsstørrelser:

- 100 mg: 1 todelt hætteglas + 2 ml solvens (Act-O-vial).
- 100 mg: 5 todelte hætteglas + 2 ml solvens (Act-O-vial).
- 250 mg: 1 todelt hætteglas + 2ml solvens (Act-O-vial).

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Kan blandes med isotonisk natriumchlorid infusionsvæske, opløsning, isotonisk glucose infusionsvæske, opløsning eller Ringer-lactat infusionsvæske, opløsning.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8

2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

100 mg: 1650

250 mg: 5089

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

28. november 1955

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

20. april 2018