

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Solu-Cortef 100 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Solu-Cortef 250 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Solu-Cortef 1 g pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förpackning innehåller hydrokortisonnatriumsuccinat motsvarande hydrokortison 100 mg, 250 mg respektive 1g.

Koncentration i färdigberedd lösning:

Solu-Cortef 100 mg: hydrokortison 50 mg/ml

Hjälpämnen med känd effekt: bensylalkohol 9 mg/ml, natrium 5,7 mg/ml

Solu-Cortef 250 mg: hydrokortison 125 mg/ml

Hjälpämnen med känd effekt: bensylalkohol 9 mg/ml, natrium 15 mg/ml

Solu-Cortef 1 g: hydrokortison 125 mg/ml

Hjälpämnen med känd effekt: bensylalkohol 9 mg/ml, natrium 13,66 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Substitutionsbehandling:

Vid primär och sekundär binjurebarkinsufficiens och kongenitalt adrenogenitalt syndrom när oral terapi inte kan genomföras, t ex vid akuta sjukdomstillstånd. I samband med operativa ingrepp när glukokortikoidreserven är otillräcklig.

Ospecifik terapi: T ex vid chock av olika genes som komplement till annan behandling, anafylaktiska reaktioner, svåra allergiska tillstånd och reaktioner efter insekts- och ormbett samt astma.

Vid SLE, kongenital binjurebarkhyperplasi, leukemi och malignt lymfom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Standarddosen är 100 mg hydrokortison. Om tillfredsställande svar ej erhållits inom 15–30 minuter efter intravenös och något längre tid efter intramuskulär injektion, kan ytterligare 100 mg Solu-Cortef ges 1, 3, 6 och 10 timmar efter den initiala injektionen.

I vissa fall av astmaattacker kan bättre behandlingsresultat förväntas med intravenös infusion än med intravenös eller intramuskulär injektion.

Pediatrisk population

Vid allvarliga tillstånd hos *barn* doseras snarare efter tillståndets svårighetsgrad än efter vikt och ålder. Mindre mängder än 25 mg Solu-Cortef bör ej ges. Peroral behandling med glukokortikoider bör så snabbt som möjligt ersätta den parenterala terapin.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienten med leversjukdom kan en ökad effekt av hydrokortison ses (se avsnitt 4.4) och en lägre dos bör övervägas.

Administreringssätt

Solu-Cortef är avsett för intravenös eller intramuskulär injektion.

Inte för intratekal eller epidural användning (se avsnitt 4.4). Solu-Cortef kan i undantagsfall ges intratekalt, som del i vissa kemoterapier (spädningsvätska innehållande bensylalkohol får inte användas) (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga medicinska händelser har rapporterats i samband med intratekal/epidural administrering. Solu-Cortef innehåller bensylalkohol som i höga koncentrationer kan ha toxiska effekter på nervvävnad.

Komplikationerna av en glukokortikoidbehandling beror på dosens storlek och behandlingens varaktighet. Lägsta möjliga kortikosteroiddos för att hålla sjukdomen under kontroll ska användas under behandlingen.

Immunsuppressiva effekter/ökad infektionskänslighet

Glukokortikoider bör ej ges vid infektioner utan samtidig kausal behandling. Försiktighet bör iakttas vid tuberkulos.

Kortikosteroider kan öka infektionskänsligheten, maskera vissa tecken på infektion, och nya infektioner kan uppkomma under deras användning. Motståndskraften kan vara försvagad och förmågan att lokalt begränsa en infektion kan vara nedsatt när kortikosteroider används. Frekvensen infektionskomplikationer ökar med dosen kortikosteroider.

Vattkoppor och mässling är exempel på sjukdomar som kan få ett allvarligare eller till och med dödligt förlopp hos barn eller vuxna som inte är vaccinerade och behandlas med kortikosteroider.

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

Rutinmässig användning vid septisk chock rekommenderas inte.

Reaktioner på hudtest kan försvagas.

Effekter på immunsystemet

Allergiska reaktioner kan uppträda. 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 effekter

Akut binjurebarksinsufficiens kan uppkomma vid abrupt utsättning av glukokortikoidbehandling efter längre tids behandling. 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.

Läkemedelsorsakad sekundär binjurebarksinsufficiens kan minimeras genom gradvis dosminskning. Denna typ av relativ insufficiens kan kvarstå i månader efter att behandlingen satts ut. Vid alla stressfyllda situationer som uppkommer under denna period ska steroidbehandlingen därför åter sättas in.

Ett utsättningssyndrom efter steroidbehandling kan också uppkomma efter abrupt utsättning av glukokortikoider. Syndromet omfattar symtom som feber, ledvärk, myalgi och sjukdomskänsla. Dessa effekter förmodas bero på den plötsliga förändringen av glukokortikoidkoncentrationen snarare än låga kortikosteroidnivåer.

Feokromocytomrelaterad kris, som kan vara dödlig, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider bör endast administreras till patienter med misstänkta eller identifierade feokromocytom efter övervägande av individuell risk/nytta.

Kortikosteroider har en förstärkt effekt hos patienter med hypotyreos.

Metabolism och nutrition

Kortikosteroider, däribland hydrokortison, kan öka blodsockerhalten. Försiktighet bör iaktas vid diabetes mellitus.

Psykiska effekter

Psykiska sjukdomar kan uppkomma när kortikosteroider används, alltifrån eufori, sömnstörningar, humörsvägningar, personlighetsförändringar och svår depression till direkt psykotiska manifestationer. Dessutom kan en redan befintlig emotionell instabilitet eller psykotiska tendenser förvärras av kortikosteroider.

Effekter på nervsystemet

Kortikosteroider ska användas med försiktighet till patienter med sjukdomar som orsakar krampanfall.

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

Effekter på ögonen

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

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter

användning av systemiska och topiska kortikosteroider. Central serös korioretinopati kan leda till näthinneavlossning.

Längre tids användning av kortikosteroider kan framkalla bakre subkapsulär katarakt och nukleär katarakt (särskilt hos barn), exoftalmos, eller förhöjt intraokulärt tryck, som kan resultera i glaukom och eventuellt skador på synnerven. Försiktighet bör iakttas vid glaukom.

Sekundära svamp- och virusinfektioner i ögonen kan lättare etableras hos patienter som får glukokortikoider.

Effekter på hjärtat

Glukokortikoidernas biverkningar på hjärt-kärlsystemet, t.ex. dyslipidemi och hypertoni, kan predisponera behandlade patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer för ytterligare kardiovaskulära effekter om behandling sker med höga doser och under längre tid. Kortikosteroider ska därför sättas in med urskiljning till dessa patienter och riskmodifiering och ytterligare övervakning av hjärtfunktionen övervägas vid behov. Vid hjärtsvikt ska systemiska kortikosteroider användas med försiktighet.

Effekter på blodkärl

Trombos och venös tromboembolism har rapporterats vid användning av kortikosteroider. Kortikosteroider ska därför användas med försiktighet till patienter som har eller kan vara predisponerade för tromboemboliska sjukdomar.

Steroider ska användas med försiktighet till patienter med hypertoni.

Effekter på magtarmkanalen

Höga doser av kortikosteroider kan leda till akut pankreatit.

Glukokortikoidbehandling kan maskera peritonit och andra tecken och symtom i samband med gastrointestinala sjukdomar som perforation, obstruktion eller pankreatit. Vid kombination med icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) är risken för gastrointestinala sår förhöjd.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet vid icke-specifik ulcerös kolit om det finns en överhängande risk för perforation, abscess eller pyogena infektioner, och även vid divertikulit, nya tarmanastomoser och aktivt eller latent peptiskt sår i ventrikel eller duodenum.

Effekter på lever och gallvägar

Sjukdomar i lever och gallvägar har rapporterats.. Sjukdomarna kan vara reversibla efter utsättning av behandling. Lämplig monitorering krävs.

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

Muskuloskeletala effekter

Akut myopati har beskrivits vid användning av höga doser kortikosteroider, oftast hos patienter med sjukdomar i den neuromuskulära överföringen (t.ex. myastenia gravis), eller hos patienter som samtidigt behandlas med antikolinergika såsom neuromuskulära blockerare (t.ex. pankuronium) (se avsnitt 4.5).

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

Njurar och urinvägar

Kortikosteroider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion.

Undersökningar

Hydrokortison kan höja blodtrycket och leda till salt- och vätskeretention samt ökad utsöndring av kalium. Alla kortikosteroider ökar utsöndringen av kalcium.

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Höga doser systemiska kortikosteroider ska inte användas för behandling av traumatiska hjärnskador.

Användning till barn

Intravenös administrering av konserveringsmedlet bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar, inklusive "gaspingsyndrom", och död hos barn. Även om normala terapeutiska doser av detta läkemedel ger betydligt lägre mängder av bensylalkohol än det som rapporterats i samband med "gaspingsyndrom" så är minsta mängd bensylalkohol som ger toxicitet inte känt. Risken för toxicitet beror på mängden bensylalkohol som administreras samt leverns och njurarnas kapacitet för nedbrytning. För tidigt födda barn och barn med låg födelsevikt kan vara mer benägna att utveckla toxicitet. Använd läkemedlet endast om det är nödvändigt och om det inte finns några andra möjliga alternativ.

Tillväxten kan hämmas hos barn som långtidsbehandlas med dagliga doser glukokortikoider. En sådan behandlingsregim ska därför begränsas till de allra allvarligaste indikationerna.

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

Hjälpämnen

Mängden bensylalkohol per ml lösning är 9 mg.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hydrokortison metaboliseras av cytokrom P450 (CYP) 3A4-enzymet. Vissa andra läkemedel kan förändra glukokortikoid-metabolismen genom induktion (uppreglering) eller hämning av CYP3A4-enzymet.

CYP3A4-INDUCERARE (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin) – Kan öka clearance i levern och minska plasmakoncentrationen av hydrokortison. Om en CYP3A4-inducerare tas samtidigt, kan hydrokortisondosen behöva ökas för att uppnå önskat behandlingssvar.

CYP3A4-HÄMMARE (t.ex. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin eller grapefruktjuice) – Kan minska clearance i levern och öka plasmakoncentrationen av hydrokortison. Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Antikoagulantia (orala) - Det finns rapporter om såväl förstärkt som försvagad effekt av antikoagulantia som ges samtidigt med kortikosteroider. Koagulationsindex ska därför övervakas för att bibehålla de önskade antikoagulerande effekterna.

Antikolinergika - Kortikosteroider kan påverka effekten av antikolinergika.

- 1) Akut myopati har rapporterats vid samtidig användning av höga doser kortikosteroider och antikolinergika, såsom neuromuskulära blockerande läkemedel (se avsnitt 4.4).
- 2) Antagonism av de neuromuskulära blockerande effekterna av pankuronium och vekuronium har rapporterats hos patienter som tar kortikosteroider. Denna interaktion kan förväntas med alla kompetitiva neuromuskulära blockerare.

Antikolinesteraser - Steroider kan minska effekten av antikolinesteraser vid myastenia gravis.

Antidiabetika - Eftersom kortikosteroider kan höja blodsockernivån kan dosen av antidiabetika behöva justeras.

Aromatashämmare (aminoglutetimid) - Aminoglutetimid-inducerad binjuresuppression kan förvärra endokrina förändringar orsakade av långtidsbehandling med glukokortikoider

Hjärtglykosider (digoxin) - Samtidig användning av kortikosteroider och hjärtglykosider kan öka risken för arytmier eller digitalistoxicitet relaterad till hypokalemi. Alla patienter som tar någon sådan läkemedelskombination ska övervakas noga avseende serumelektrolyter, särskilt kaliumhalten

NSAID (högdos acetylsalicylsyra)

- 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 salicylatnivåer i serum. När kortikosteroidbehandlingen sätts ut kan det leda till högre salicylatnivåer i serum, och därmed en ökad risk för toxiska reaktioner på salicylat.

Kaliumsänkande medel - När kortikosteroider ges samtidigt som kaliumsänkande medel (t.ex. diuretika) finns en ökad risk för hypokalemi och patienten bör monitoreras noggrant. Det finns även en ökad risk för hypokalemi vid samtidig behandling med amfotericin B, xantiner och beta2-agonister.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet:

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

Graviditet:

I djurförsök har kortikosteroider, inklusive hydrokortison, visats kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmissbildningar). Kortikosteroider verkar dock inte orsaka medfödda missbildningar när de ges till gravida kvinnor. Eftersom det inte har utförts några adekvata reproduktionsstudier på människa med hydrokortisonnatriumsuccinat, ska detta läkemedel endast användas under graviditet efter noggrann bedömning av nytta/risikförhållandet för modern och fostret.

Efter långtidsbehandling hos människa och djur har reducerad placenta- och födelsevikt konstaterats. Dessutom föreligger risk för binjurebarksuppression hos det nyfödda barnet vid långtidsbehandling. Under graviditet bör därför kortikosteroider ges först efter särskilt övervägande.

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

Bensylalkohol kan passera till placentan. Se avsnitt 4.4.

Amning:

Hydrokortison passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser.

Detta läkemedel ska endast användas under amning efter noggrann utvärdering av nytta/risikförhållandet för modern och barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekten av kortikosteroider på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte utvärderats systematiskt. Biverkningar som t.ex. kramper kan förekommer vid behandling med kortikosteroider. Om patienten får biverkningar som påverkar uppmärksamheten så ska den inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som kan uppträda vid långtidsbehandling med glukokortikoider är mycket sällsynta vid parenteral korttidsterapi.

I nedanstående tabell är alla biverkningar presenterade efter klassificering av organsystem och frekvens; vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Korttidsbehandling:

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Sällsynta	Allergiska reaktioner, anafylaxiliknande reaktioner med bronkospasm

Långtidsbehandling:

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Ökad koagulationsbenägenhet kan ge tromboemboliska händelser
	Ingen känd frekvens	Leukocytos (pga en omfördelning av intravaskulära granulocyter).
Immunsystemet	Vanliga	Maskering eller aktivering av latent infektion och hämning av infektionsförsvaret
	Mindre vanliga	Allergiska reaktioner, anafylaxiliknande reaktioner med bronkospasm
Endokrina systemet	Vanliga	Hämning av den egna ACTH och kortisolinsöndringen (vid längre tids behandling), Cushingliknande symptombild, menstruationsstörning, tillväxthämning hos barn, försämrad kolhydrattolerans som innebär att diabetes mellitus kan försämrats och latent diabetes bli manifest
	Ingen känd frekvens	Feokromocytomrelaterad kris (se avsnitt 4.4)
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi, natriumretention
	Mindre vanliga	Metabolisk acidosis, kalciumförlust
	Ingen känd frekvens	Dyslipidemi, lipomatos, ökad aptit (vilket kan resultera i viktuppgång)
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Psykiska störningar

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
	Ingen känd frekvens	Affektiv störning (inklusive depression, eufori, affektlabilitet, drogberoende, självmordstankar), psykiska störningar (inklusive mani, vanföreställningar, hallucinationer och schizofreni), personlighetsförändring, sömnstörningar, humörsvängningar, förvirring, oro, onormalt beteende, irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Ökat intrakraniellt tryck, pseudotumor cerebri
	Ingen känd frekvens	Epidural lipomatos, amnesi, kognitiv störning, yrsel, huvudvärk, kramper
Ögon	Mindre vanliga	Ökat intraokulärt tryck, bakre katarakt, exoftalmi
	Ingen känd frekvens	Central serös korioretinopati, dimsyn (se avsnitt 4.4)
Blodkärl	Vanliga	Ödem, hypertension, hjärtinkompensation
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	Hicka
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Ulcus pepticum, perforation och ev. blödning, pankreatit
	Ingen känd frekvens	Upplåst mage, buksmärtor, diarré, dyspepsi, illamående
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Petekier
	Mindre vanliga	Hudatrofi, försämrade sårhelningar
	Ingen känd frekvens	Angioödem, hirsutism, erytem, hyperhidros, striae, hudutslag, pruritus, akne, hypopigmentering
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelatrofi, osteoporos
	Mindre vanliga	Aseptisk bennekros, myopati, spontanfrakturer, senruptur
	Ingen känd frekvens	Myalgi, neuropatisk artropati, artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Trötthet, sjukdomskänsla, reaktion vid injektionsstället
Undersökningar	Ingen känd frekvens	Ökning av blodurea

Leverpåverkan har setts i samband med kortikosteroidbehandling. Dessa ändringar är vanligtvis små, ej förenade med kliniska symtom och reversibla efter utsättning av behandling.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet och symptom: Akut toxicitet även med massiva doser av kortikosteroider utgör i allmänhet inget kliniskt problem. Möjligen kan akut överdosering aggravera preexisterande sjukdomstillstånd såsom ulcus, elektrolytrubbningar, infektioner, ödem.

Behandling: Det finns ingen specifik antidot vid överdosering. Behandlingen är understödande och symtomatisk.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: kortikosteroider för systemiskt bruk - glukokortikoid ATC-kod: H02AB09.

Glukokortikoider, såväl naturligt förekommande som syntetiska, är binjurebarksteroider.

Naturligt förekommande glukokortikoider (hydrokortison och kortison), som också har saltbevarande egenskaper, används som substitutionsbehandling vid adrenokortikala bristtillstånd. 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. Efter intravenös injektion av hydrokortisonnatriumsuccinat kan effekter ses inom en timme och kvarstå under varierande tid.

Glukokortikoider har djupgående och varierande metabola effekter. Dessutom förändrar de kroppens immunsvaret på olika stimuli.

Den relativa potensen hos metylprednisolonnatriumsuccinat och hydrokortisonnatriumsuccinat efter intravenös administrering, påvisad genom sänkt antal eosinofiler, är fem mot ett. Detta stämmer överens med förhållandet mellan metylprednisolon och hydrokortison vad gäller oral potens.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hydrokortison absorberas snabbt vid intramuskulär administrering.

Distribution

Hydrokortison distribueras i stor utsträckning i vävnaderna, passerar blod-hjärnbarriären och utsöndras i bröstmjölken. Vid steady state varierade distributionsvolymen för hydrokortison från cirka 20 till 40 l. Hydrokortison binder till glykoproteinet transkortin (dvs. kortikosteroidbindande globulin) och albumin. Plasmaproteinbindningen för hydrokortison är cirka 90 % vid låg och normal dos medan den sjunker vid högre doser. Detta ger en dosberoende farmakokinetik, med ökad clearance och minskad halveringstid med ökad dos.

Metabolism

Hydrokortison (dvs. kortisol) metaboliseras av 11 β -HSD2 till kortison, och vidare till dihydrokortison, tetrahydrokortison och andra metaboliter. Kortison kan omvandlas till kortisol av 11 β -hydroxysteroiddehydrogenas typ 1 (11 β -HSD1). Hydrokortison metaboliseras också av CYP3A4 till 6 β -hydroxikortisol (6 β -OHF).

Eliminering

Metabolism sker i levern och metaboliterna utsöndras främst via njurarna. Halveringstiden är 1–2 timmar. Den administrerade dosen har eliminerats så gott som fullständigt inom 12 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogena egenskaper:

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

Mutagena egenskaper:

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 visat sig försämra fertiliteten när det gavs till råttor. Hanråttor fick kortikosteron i doser om 0, 10 och 25 mg/kg/dag via subkutan injektion en gång dagligen i 6 veckor. De parade sig med obehandlade honråttor. Den höga dosen sänktes till 20 mg/kg/dag efter dag 15. Färre parningspluggar observerades, vilket kan ha varit sekundärt till atrofiska effekter på accessoriska könskörtlar. Antalet implantationer och levande foster var lägre.

Kortikosteroider har påvisats ha teratogen effekt hos många djurarter när de ges i doser som motsvarar dosen till människa. I reproduktionsstudier på djur har glukokortikoider visat sig öka incidensen av missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar), embryofetal dödlighet (dvs. ökat antal resorptioner) och intrauterin tillväxthämning. Vid användning av hydrokortison sågs gomspalt när substansen administrerades till dräktiga möss och hamstrar under organogenesen.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver: Natriumdivätefosfat (vattenfri), natriumhydroxid, natriumfosfat.

Vätska: Bensylalkohol, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Vid blandning med andra vätskor finns risk för utfällning vid låga pH-värden. Vid pH-värden över 8 förekommer hydrolys men utan utfällning.

6.3 Hållbarhet

100 mg: 3 år

250 mg och 1 g: 5 år

Färdig lösning är hållbar i 24 timmar vid högst 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen (fuktkänsligt).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kombinationsförpackning, Act-O-Vial, 2-delad flaska vars övre del innehåller vätska (2 ml i 100 mg och 250 mg förpackningen, 8 ml i 1 g förpackningen) och den nedre pulver.

100 mg: 1x100 mg, 25x100 mg 100x100 mg.

250 mg: 1x250 mg.

1 g: 1x1 g.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Suspensionen färdigställs på följande sätt:

1. Tryck ovanifrån hårt på plastaktivatorn så lösningsmedlet rinner ner i nedre delen av flaskan.
2. Skaka förpackningen tills innehållet är upplöst.
3. Tag bort den lilla del av plathatten som täcker gummiproppen.
4. Desinficera gummiproppen.

Obs! Steg 1-4 måste vara klara innan du fortsätter.

5. Stick in nålen vinkelrätt mot mitten av gummiproppen och så långt att sprutspetsen syns.
6. Vänd förpackningen och drag upp önskad dos.

Vid intravenös infusion tillsätts preparatet till 100–500 ml infusionslösning (natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 55 mg/ml). Upp till 3 g Solu-Cortef kan lösas i 50 ml vätska.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
191 90 Sollentuna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 05561

250 mg: 80031

1 g: 46055

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

100 mg:

Datum för det första godkännandet: 13 februari 1958

Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2006

250 mg:

Datum för det första godkännandet: 10 februari 1967

Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2006

1 g:

Datum för det första godkännandet: 10 februari 1967

Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2006

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-06-20