

STANDARD OF PROCEDURE

Titel	Hantering av provningsläkemedel
Studie	Vasopressin and Steroids in addition to Adrenaline in cardiac arrest – a randomized clinical trial – VAST-A
Version	1.0
Datum	2026-03-12
Sponsor	Tiohundra AB
Sponsors representant	Sune Forsberg

Innehållsförteckning

1.	Syfte	2
2.	Omfattning	2
3.	Ansvar	2
4.	Mottagning av provningsläkemedel till huvudlager	3
5.	Mottagning av provningsläkemedel till sitelager	3
6.	Förvaring i huvudlager	3
7.	Förvaring på site	3
8.	Förberedelse av studiens läkemedelskit	4
9.	Omförpackning av ampuller	4
10.	Spårbarhet	4
11.	Behörighet	4
12.	Dokumentation	5
13.	Läkemedelsredovisning	5
14.	Temperatur och förvaringskontroll	5
15.	Monitorering och inspektion	5
16.	Rationale för förberedda provningsläkemedelskit	6
17.	Avvikelser	6
18.	Tillgänglighet av provningsläkemedel i akuta situationer	6
19.	Godkännande	6

Bilagor med SOP 2 – 6 återfinns på sid 7 - 42

1. Syfte

Syftet med denna SOP är att beskriva rutiner för mottagning, förvaring, hantering, omförpackning, utlämning och dokumentation av provningsläkemedel i studien.

Aktuell studie bedöms som en *"low-intervention clinical trial"* då aktuella provningsläkemedlen används idag inom klinisk praxis. I enlighet med Artikel 51 i förordning (EU) nr 536/2014 (CTR) med tillhörande rekommendationsdokument *"Risk proportionate approaches in clinical trials"* kommer vissa lättnader gällande spårbarhet och *"accountability"* för provningsläkemedlet Solu-Cortef att appliceras i denna studie. Läkemedelslog kommer därför inte att föras för detta provningsläkemedel. Varje site svarar själv för införskaffning, förvaring och beredning av Solucortef enligt lokal apoteksrutin.

Övriga provningsläkemedel kommer hanteras i enlighet med artikel 51 i förordning (EU) nr 536/2014 för att säkerställa korrekt spårbarhet, patientsäkerhet och efterlevnad av Good Clinical Practice (GCP) för provningsläkemedel.

Provningsläkemedel Verksam substans	Provningsläkemedel Produktnamn	Beredningsform
Argipressin	Argipressin 20 IU/ml	Ampull á 1 ml
Metylprednisolon	Solu-Medrol 40 mg	Pulver och vätska till injektionslösning (1 ml)
Hydrokortison	Solu-Cortef 50 mg/ml	Ampull á 2 ml

2. Omfattning

Denna SOP gäller för all studiepersonal involverad i hantering av provningsläkemedel inom aktuell studie.

Studien undersöker godkända läkemedel som administreras vid ny indikation - patienter med pågående hjärtstopp. Patienter randomiseras enligt studieprotokollet till *interventionsgrupp* och erhåller provningsläkemedel som tillägg till standardbehandling vid A-HLR alternativt till *kontrollgrupp* som endast får standardbehandling vid A-HLR.

3. Ansvar

Huvudprövaren ansvarar för att provningsläkemedlen hanteras i enlighet med studieprotokollet, denna SOP samt gällande GCP-regler.

Studiepersonal som hanterar provningsläkemedlet ska vara utbildad i studieprotokollet och ansvarar för korrekt dokumentation av läkemedelshanteringen.

4. Mottagning av provningsläkemedel till huvudlager

Argipressin levereras till Norrtälje sjukhus/Tiohundra AB (hädanefter benämnt huvudsite) av AOP Health. Kontaktperson AOP Health: Olivier Bouvet.
Solu-Medrol levereras till huvudsite via sedvanlig apoteksbeställning.

Vid leverans av provningsläkemedel ska följande kontrolleras:

- antal ampuller
- batchnummer
- utgångsdatum
- att förpackningarna är oskadade

Mottagning av läkemedel ska dokumenteras i respektive preparats läkemedelslogg (Läkemedelslogg huvudlager för Provningsläkemedel – VAST-A SOP 02 – bilaga 1a-1b).

5. Mottagning av provningsläkemedel till sitelager

Argipressin och Solu-Medrol levereras till site från Norrtälje sjukhus/Tiohundra AB och kontrolleras enligt punkt 4. Mottagning av läkemedel ska dokumenteras i respektive preparats läkemedelslogg (Läkemedelslogg Sitelager för Provningsläkemedel - VAST-A SOP 03 bilaga 1a-1b).

Solu-Cortef införskaffas av site via sedvanlig apoteksbeställning och tas från varje sites basläkemedelsförråd.

6. Förvaring i huvudlager

Provningsläkemedlen ska förvaras enligt de förvaringskrav som anges i studieprotokollet och/eller i provningsläkemedlens produktinformation (se VAST-A SOP 04 – bilaga a-c). Argipressin 20IU/ml ska förvaras i 2–8°C i låst utrymme eller annan säker förvaring dit endast behörig studiepersonal har tillgång. Solu-Medrol förvaras i låst utrymme, i 20–25°C och till uppnått utgångsdatum. Temperatur dokumenteras dagligen mot temperaturlogg (VAST-A SOP 5a).

7. Förvaring på site

- Argipressin förvaras på sitens huvudavdelning i låst utrymme, i 20°C–25°C och i upp till max 4 månader.
- Solu-Medrol förvaras i låst utrymme, i 20°C–25°C och till uppnått utgångsdatum.
- Solu-Cortef tas från och förvaras i varje sites basläkemedelsförråd.

8. Förberedelse av studiens läkemedelskit

För att möjliggöra snabb administrering av provningsläkemedel vid pågående hjärt-lungräddning används förberedda provningsläkemedelskit.

Provningsläkemedlen packas på respektive sites huvudavdelning i plastpåsar (zip-lock) innehållande fem (5) ampuller Argipressin 20 IU/ml och en (1) förpackning Solu-Medrol 40 mg pulver och vätska till injektionslösning, per påse. Kitten packas av tränad och delegerad personal i enlighet med ovanstående information.

Varje provningsläkemedelskit är avsedd att användas vid behandling av en (1) patient enligt studieprotokollet.

9. Omförpackning av ampuller

Efter behandling av en patient, randomiserad till intervention, där ampuller återstår ska dessa, under förutsättning att de är oöppnade och oskadade, återföras till sitens studieläkemedelslager.

De återstående studieläkemedlen ska återföras på sitelagers läkemedelslogg och kan därefter användas vid iordningställande av ett nytt provningsläkemedelskit för en kommande patient.

Endast ampuller som uppfyller nedan krav får återföras till lager och användas vid omförpackning.

- oöppnade
- oskadade
- inom giltigt utgångsdatum/hållbarhetsdatum
- förvarade enligt gällande förvaringskrav

10. Spårbarhet

Varje ampull ska kunna identifieras genom batchnummer och utgångsdatum/hållbarhetsdatum.

Spårbarheten för samtliga ampuller ska säkerställas genom dokumentation i studiens läkemedelslogg för provningsläkemedel.

Omförpackning av ampuller ska dokumenteras för att säkerställa fullständig spårbarhet under hela studiens genomförande.

11. Behörighet

Omförpackning och hantering av provningsläkemedel får endast utföras av personal tränad och delegerad i VAST-A studien.

12. Dokumentation

All hantering av provningsläkemedel ska dokumenteras i avsedda läkemedelsloggar (VAST-A SOP 02 bilaga 1a-b, VAST-A SOP 03 bilaga 1a-b, VAST-A SOP 06 bilaga 1a).

Dokumentationen ska inkludera:

- mottagning av läkemedel
- omförpackning av ampuller
- användning av ampuller i studien
- eventuella kvarvarande ampuller
- destruering av läkemedel

13. Läkemedelsredovisning

Läkemedelsredovisning ska ske på ampullnivå. Varje ampull som tas emot, används, omförpackas eller återförs till lager ska kunna redovisas i varje sites läkemedelslogg (VAST-A SOP 03 bilaga 1a-b).

Vid användning av en provningsläkemedelskit ska antalet använda ampuller dokumenteras. Eventuella kvarvarande öppnade ampuller ska registreras och återföras till sites studieläkemedelslager innan de kan användas vid iordningställande av ett nytt provningsläkemedelskit.

Det totala antalet mottagna ampuller ska alltid kunna stämmas av mot antalet administrerade ampuller, kvarvarande ampuller samt eventuellt kasserade ampuller.

14. Temperatur och förvaringskontroll

Provningsläkemedlen ska förvaras enligt de temperatur- och förvaringskrav som anges i provningsläkemedlets produktinformation.

Om en avvikelse i förvaringstemperatur eller annan förvaringsavvikelse inträffar ska detta dokumenteras och rapporteras till sites principal investigator och/eller forskningssköterska, enligt studiens rutiner. Vid osäkerhet kring provningsläkemedlets användbarhet ska sponsor eller ansvarig läkemedelsfunktion kontaktas innan läkemedlet används i studien.

15. Monitorering och inspektion

All dokumentation relaterad till provningsläkemedel ska vara tillgänglig för monitor, sponsor, myndigheter eller annan behörig granskare vid monitoreringsbesök, audit eller inspektion.

Studiepersonalen ska vid sådana tillfällen kunna redogöra för hur provningsläkemedlet har mottagits, förvarats, omförpackats och administrerats i studien.

16. Rationale för förberedda provningsläkemedelskit

Studien genomförs hos patienter med pågående hjärtstopp där behandling måste kunna administreras utan fördröjning under pågående hjärt-lungräddning. Det får inte heller uppstå oklarheter kring vilka läkemedel i en akutvagn/akutcykel som tillhör en pågående studie.

Förberedda och tydligt uppmärkta provningsläkemedelskit används därför för att möjliggöra snabb och säker administrering av läkemedlet i en akut situation.

17. Avvikelser

Eventuella avvikelser från denna SOP eller från studieprotokollet ska dokumenteras och rapporteras enligt studiens rutiner.

18. Tillgänglighet av provningsläkemedel i akuta situationer

Eftersom studien genomförs hos patienter med pågående hjärtstopp måste provningsläkemedlet vara omedelbart tillgängligt för administrering under pågående hjärt-lungräddning.

För att säkerställa detta förvaras förberedda provningsläkemedelskit på en plats där de snabbt kan nås av behörig studiepersonal eller klinisk personal enligt studiens rutiner. Detta kan vara exempelvis en akutvagn eller en akut cykel.

Tillgång till provningsläkemedlet ska säkerställas dygnet runt under studiens genomförande. Antalet tillgängliga provningsläkemedelskit ska regelbundet kontrolleras för att säkerställa att tillräckligt antal finns tillgängligt för behandling av nya patienter.

Vid användning av ett provningsläkemedelskit ska detta dokumenteras i patientens studieläkemedelslogg för att säkerställa korrekt spårbarhet och läkemedelsredovisning.

19. Godkännande

Denna SOP beskriver rutiner för hantering av provningsläkemedel inom studien VAST-A och ska följas av all berörd studiepersonal.

Huvudprövare (Principal Investigator)

Sune Forsberg

Datum ____ / ____ / ____

Läkemedelslogg huvudlager för Prövningsläkemedel

Studietitel/Studiereferensnummer: VAST-A/ Studiereferens CT 2025-521283-35-00					Investigational Medicinal Product (IMP): Argipressin								
Site: Norrtälje Sjukhus, TioHundra AB			Investigator: Sune Forsberg		Styrka: 20 I.E. / 1 ml								
Erhållet från företagsbeställning					Destruerade LM			Utlämnade LM			Kontrollerad av monitor		
Batch nummer	Förpacknings storlek	Datum Mottagen leverans	Utgångs datum	sign	Datum	Sign	Kommentar	Datum	Site	sign	Datum	Sign	Kommentar



Läkemedelslogg huvudlager för Prövningsläkemedel

Studietitel/Studiereferensnummer: VAST-A/ Studiereferens CT 2025-521283-35-00						Investigational Medicinal Product (IMP): Solu-Medrol								
Site: Norrtälje Sjukhus, TioHundra AB				Investigator: Sune Forsberg		Styrka: 40 mg/1 ml								
Erhållet från apoteksbeställning						Destruerade LM			Utlämnade LM			Kontrollerad av monitor		
Order nummer	Batch nummer	Förpacknings storlek	Datum Mottagen leverans	Utgångs datum	sign	Datum	Sign	Kommentar	Datum	Site	sign	Datum	Sign	Kommentar



Läkemedelslogg Sitelager för Prövningsläkemedel

Studietitel/Studiereferensnummer: VAST-A/ Studiereferens CT 2025-521283-35-00						Investigational Medicinal Product (IMP): Argipressin					
Site: Norrtälje Sjukhus, TioHundra AB			Investigator: Sune Forsberg			Styrka: 20 I.E / 1 ml					
Erhållet från huvudlager alt som retur från öppnat LM-kit						Kontrollerad av monitor			Admin/Destr/Retur LM (Kod: A / D / R)		
Batch nummer	Förpacknings storlek	Datum Leverans huvudlager	Datum Retur från LM-kit	Utgångs datum	Packad i LM-kit (X)	Datum	Signatur	Kommentar	Datum	Signatur	Kod (A/D/R)

Läkemedelslogg Sitelager för Prövningsläkemedel

Rutin för hantering av prövningsläkemedel på site:

- Mottagna prövningsläkemedel från huvudlager förs in i läkemedelslog där batchnummer, förpackningsstorlek och utgångsdatum angivs.
- Vid packning av läkemedelskit anges det i LM loggen vilka batchnummer som packas i det specifika kittet. Batchnummer registreras även på medföljande prövningsläkemedelskort som finns i varje LM-kit.
- Alla LM-kit ska efter öppnande returneras till de personer som ansvarar för prövningsläkemedelsloggen. I loggen ska det registreras om prövningsläkemedlet har administrerats (A), returnerats (R) eller om det måste destrueras (D).
- Efter godkänd returnering ska prövningsläkemedlet skrivas in i sitelagret igen men då som retur från LM-kit och kan därefter packas om till ett nytt LM-kit enligt tidigare angiven rutin.

Läkemedelslogg Sitelager för Prövningsläkemedel

Studietitel/Studiereferensnummer: VAST-A/ Studiereferens CT 2025-521283-35-00						Investigational Medicinal Product (IMP): Solu-Medrol					
Site: Norrtälje Sjukhus, TioHundra AB			Investigator: Sune Forsberg			Styrka: 40 mg / 1 ml					
Erhållet från huvudlager alt som retur från öppnat LM-kit						Kontrollerad av monitor			Admin/Destr/Retur LM (Kod: A / D / R)		
Batch nummer	Förpacknings storlek	Datum Leverans huvudlager	Datum Retur från LM-kit	Utgångs datum	Packad i LM-kit (X)	Datum	Signatur	Kommentar	Datum	Signatur	Kod (A/D/R)

Läkemedelslogg Sitelager för Prövningsläkemedel

Rutin för hantering av prövningsläkemedel på site:

- Mottagna prövningsläkemedel från huvudlager förs in i läkemedelslog där batchnummer, förpackningsstorlek och utgångsdatum angivs.
- Vid packning av läkemedelskit anges det i LM loggen vilka batchnummer som packas i det specifika kittet. Batchnummer registreras även på medföljande prövningsläkemedelskort som finns i varje LM-kit.
- Alla LM-kit ska efter öppnande returneras till de personer som ansvarar för prövningsläkemedelsloggen. I loggen ska det registreras om prövningsläkemedlet har administrerats (A), returnerats (R) eller om det måste destrueras (D).
- Efter godkänd returnering ska prövningsläkemedlet skrivas in i sitelagret igen men då som retur från LM-kit och kan därefter packas om till ett nytt LM-kit enligt tidigare angiven rutin.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Argipressin AOP 20 IU/ml solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

20 IU/ml

One ampoule Argipressin AOP 20 IU/ml contains 1 ml of solution for injection equivalent to 20 International Units (IU) of argipressin (as argipressin acetate).

Excipient(s) with known effect: Contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per ml.
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear, colourless solution and free from visible particles, with a pH of 3.3 - 4.5 and an osmolality of 200 – 400 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Argipressin AOP is indicated in adults for the treatment of diabetes insipidus, when this is not of nephrogenic origin, and control of bleeding from oesophageal varices.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

Diabetes Insipidus:

A dose of 0.25 ml to 1 ml (5 to 20 units) by subcutaneous or intramuscular injection every four hours.

Oesophageal Varices:

For the initial control of variceal bleeding Argipressin AOP should be given intravenously. Argipressin AOP 20 units, diluted in 100 ml dextrose 5% w/v, may be infused over a 15 minute period.

Elderly (over 65 years)

As for adults, no clinical or pharmacokinetic data specific to this age group are available. However, the drug has been successfully used at normal dosage in the elderly.

Paediatric population

Not recommended in children below 18 years.

Method of administration

Subcutaneous, intravenous or intramuscular injection.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
Patient with coronary artery disease, or those intended to receive halogenated anaesthetic agents.

Vascular disease (especially disease of coronary arteries), chronic nephritis (until reasonable blood nitrogen concentrations attained).

4.4 Special warnings and precautions for use

Argipressin should not be used in patients with systemic hypertension or vascular disease, especially disease of the coronary arteries, except with extreme caution. In such patients, even small doses may precipitate pain, and with larger doses, the possibility of myocardial infarction should be considered. If this drug must be used in patients with peripheral vascular disease then the skin should be observed carefully for signs of ischaemia.

Argipressin may produce water intoxication. The early signs of drowsiness, listlessness, and headaches should be recognised to prevent terminal coma and convulsions.

Adjustment of dosage in cases immediately post-hypophysectomy should be controlled on the basis of measurements of urine osmolality.

Argipressin should be used cautiously in the presence of epilepsy, migraine, asthma, heart failure, or any state in which a rapid addition to extracellular water may produce hazard for an already overburdened system.

Chronic nephritis with nitrogen retention contraindicates the use of argipressin injection until reasonable nitrogen blood levels have been attained.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The following drugs may potentiate the antidiuretic effect of argipressin when used concurrently: carbamazepine, chlorpropamine, clofibrate, fludrocortisone, urea or tricyclic antidepressants.

The following drug may decrease the antidiuretic effect of argipressin when given concurrently: demeclocycline, noradrenaline, lithium, heparin, alcohol.

Ganglion blocking agents may produce a marked increase in sensitivity to the pressor effect of argipressin.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Fertility

Effects of vasopressin on fertility are unknown.

Pregnancy

No animal reproduction studies have been performed with argipressin. Oxytocic effect in third trimester has been reported. However, argipressin has been used successfully during pregnancy for the treatment of diabetes insipidus with no adverse effects on the fetus being reported. Nevertheless, as with all medicines, use during pregnancy should be avoided if possible and the potential benefit to the patient weighed against any possible risk to the fetus.

Breastfeeding

Argipressin has been administered to breast feeding women without apparent adverse effect on the infant.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Argipressin AOP has moderate influence on the ability to drive and use machines and may cause vertigo (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

The following undesirable effects have been observed and reported during treatment with Argipressin with the following frequency:

The undesirable effects are listed below by organ class and the following frequency convention:

Very common: ($\geq 1/10$)

Common: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Uncommon: ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

Rare: ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

Very rare: ($< 1/10,000$),

Not known – frequency cannot be estimated from the available data.

The frequency of the following side effects is not known.

Immune system disorders

- hypersensitivity
- anaphylaxis

Metabolism and nutrition disorders

- hyperhydration / water intoxication

Nervous system disorders

- headache
- vertigo
- tremor

Cardiac disorders

- chest pain due to angina
- cardiac arrest

Vascular disorders

- peripheral ischaemia
- pallor
- hypertension

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

- bronchospasm

Gastrointestinal disorders

- flatulence
- nausea
- vomiting
- diarrhoea
- abdominal pain

Skin and subcutaneous tissue disorders

- gangrene
- hyperhidrosis
- urticaria

Renal and urinary disorders

- fluid retention

General disorders and administration site conditions

- non-cardiac chest pain

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the yellow card scheme at www.yellowcard.mhra.gov.uk or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

4.9 Overdose

If water intoxication occurs, no fluids should be given. In severe cases, small amounts of hypertonic saline may be administered. Urea and mannitol infusions may be helpful in cases of cerebral oedema. If a patient should experience anginal pain after administration of Argipressin AOP, amyl nitrite by inhalation or glyceryl trinitrate sublingually, may be given.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Vasopressin and analogues ATC code: H01BA06

The antidiuretic action of argipressin is ascribed to increase in reabsorption of water by the renal tubules. Argipressin can cause contraction of smooth muscle of the gastrointestinal tract, gall bladder, urinary bladder and all parts of the vascular bed, especially the capillaries, small arterioles and venules with less effect on the smooth musculature of the large veins. The direct effect on the contractile elements is neither antagonised by adrenergic blocking agents nor prevented by vascular denervation.

5.2 Pharmacokinetic properties

Following subcutaneous or intramuscular administration of argipressin injection, the duration of antidiuretic activity is variable, but effects are usually maintained for 2-8 hours. The majority of the dose of argipressin is metabolised and rapidly destroyed in the liver and kidneys. Argipressin has a plasma half-life of about 10 to 20 minutes. Approximately 5% of a subcutaneous dose of argipressin is excreted unchanged in the urine four hours after dosing.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical safety data does not add anything of further significance to the prescriber.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride, Glacial acetic acid (for pH adjustment), water for injections.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

36 months.

Diluted solutions should be used immediately.

6.4 Special precautions for storage

Store refrigerated (2°C – 8°C). Do not freeze.

6.5 Nature and contents of container

1 ml clear glass ampoules (Type I) containing 1 ml solution for injection.

Pack size: 5, 10, 50 ampoules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Single use ampoules, discard any remaining solution.

The solution should be checked for visible particles and discolouration prior to the use. Only clear and colourless solutions should be used.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna
Austria

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 21344/0024

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

08/01/2019

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

20/04/2022

QP Statement

Version: 01
Date: 12-May-2026

Argipressin AOP 20 IU/ml solution for injection

Stability and Usage at Room Temperature

Study Name/number: VAST-A study

Following the request regarding the stability of the product Argipressin AOP 20 IU/ml at room temperature, to mention it in the emergency CPR chart and include the product in the emergency cart (cardiac arrest trolley) for the upcoming clinical study, I am in the position to confirm that we have stability data supporting such a use.

The company has conducted stability studies on the product that show Argipressin AOP remains within specification until 6 months stored at 25°C. To be on the safe side and to ensure full product quality we recommend that the storage period should not be longer than 4 months at room temperature in connection with the study design and the study protocol.

As a consequence, you may keep the following information in the emergency CPR chart for Argipressin AOP to be used in the emergency cart (cardiac arrest trolley):

Store at room temperature not exceeding 25°C for up to 4 months.

After storage of the product at room temperature the product should not be re-used but replaced with a new one.

Argipressin AOP, outside of the emergency CPR chart, should be used with respecting the approved storage condition as indicated in the product information/summary of product characteristics, i.e. 2-8°C.

To facilitate handling, the following scheme could be included in the emergency CPR chart to better help determining the start of the 4 months period of storage at room temperature.

Such a layout or similar could e.g. be stickered on the Argipressin AOP package and filled-out on the spot.

Argipressin AOP 20 IU/ml solution for injection, 10 ampoules of 1 ml		
Use as per instructions in the package leaflet. Store at between 2 and 8°C.		
May be stored for 4 months at 15–25°C , but not beyond the expiry date stated on the label.		
Taken from 2-8°C	Date:	Initials:
Expiry at 15-25°C (max. plus 4 months)	Date:	Initials:

I hope this helps clarifying the use of Argipressin AOP at room temperature.

Approved by

Name: Dr. Klaus Hofstaedter
Job Title: Qualified Person

12. MAI 2026

Date



Signature

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Solu-Medrol 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Solu-Medrol 125 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Solu-Medrol 500 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Solu-Medrol 1 g pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Solu-Medrol 2 g pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Metylprednisolonnatriumsuccinat motsvarande 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1 g och 2 g metyprednisolon.

500 mg, 1 g och 2 g: Hjälpmne med känd effekt: Bensylalkohol 9 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

Tillstånd där intensiv behandling är önskvärd, t.ex. vid chock av olika genes, som komplement till annan behandling, status astmatics, svåra allergiska tillstånd, anafylaktiska reaktioner och pseudokrupp. Beträffande septisk chock, se avsnitt 4.4.

Svåra reaktioner efter insekts- och ormbett.

Hjärnödem i samband med primära tumörer eller metastaser, kirurgi eller strålning.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Initialt ges 10-125 mg, beroende på det tillstånd som skall behandlas, *intravenöst* under en period av en till flera minuter. Efterföljande doser kan ges intravenöst eller intramuskulärt i intervall, som bestäms av patientens svar och kliniska tillstånd.

Vid *chock* ges 30 mg/kg långsamt intravenöst (minimum 10 minuter). Denna dos kan upprepas, om tillfredsställande svar ej erhålles inom 2-4 timmar.

Vid *hjärnödem*: 40 mg intramuskulärt var 6:e timma rekommenderas som initialdos.

Doserna kan reduceras för barn men bör mera bestämmas av svårighetsgraden hos patientens tillstånd och behandlingssvaret än av ålder och vikt.

Doserna bör inte underskrida 0,5 mg/kg/24 timmar.

Inte för intratekal/epidural användning.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs vid njursvikt.

OBS! Vissa läkemedelsformuleringar med metyprednisolonnatriumsuccinat innehåller bensylalkohol (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (bland annat laktosmonohydrat i styrkan 40 mg/ml, som kan innehålla spår av mjölkprotein).
- Känd eller misstänkt allergi mot komjolk (gäller endast styrkan 40 mg/ml), se avsnitt 4.4
- Vid systemiska svampinfektioner

4.4 Varningar och försiktighet

Glukokortikoider bör ej ges vid infektioner utan samtidig kausal behandling.

Vaccinering med levande vaccin bör ges under sträng övervakning.

Kortikosteroider i hög dos kan interferera med aktiv respektive inaktiv immunisering.

Rutinanvändning av kortikosteroider vid septisk chock rekommenderas inte.

Abrupt utsättande av långtidsbehandling av kortikosteroider kan leda till abstinensbesvär och akut binjurebarksinsufficiens.

Försiktighet bör iakttas vid osteoporos, nyanlagda tarmanastomoser, psykoser, ulcus ventriculi et duodeni, ulcerös kolit, hypotyreoidism, tuberkulos, diabetes, hypertoni, hjärtinsufficiens, epilepsi, njurinsufficiens, glaukom, neuromuskulära sjukdomar, hypertension samt vid behandling av växande individer.

Behandling med glukokortikoider kan maskera peritonit eller andra tecken eller symtom associerade med magtarmbesvär som perforation, obstruktion eller pankreatit.

Resultaten från en multicenterstudie visar en ökad dödlighet under de 2 första veckorna hos de patienter med traumatisk hjärnskada som behandlats med metylprednisolonnatriumsuccinat jämfört med patienter behandlade med placebo (1.18 relativ risk). Mot bakgrund av detta skall metylprednisolonnatriumsuccinat inte användas rutinmässigt vid behandling av traumatisk hjärnskada.

Acetylsalisylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel skall användas med försiktighet vid behandling med kortikosteroider (se avsnitt 4.5).

Feokromocytomrelaterad kris, som kan vara dödlig, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider bör endast administreras till patienter med misstänkt eller identifierat feokromocytom efter övervägande av individuell risk/nytta (se avsnitt 4.8).

Intravenös administrering av konserveringsmedlet bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar, inklusive "gaspingsyndrom", och död hos barn. Även om normala terapeutiska doser av detta läkemedel vanligtvis ger betydligt lägre mängder av bensylalkohol än det som rapporterats i samband med "gaspingsyndrom" så är minsta mängd bensylalkohol som ger toxicitet inte känd. Risken för toxicitet beror på mängden bensylalkohol som administreras samt leverns 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.

Ögon

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar 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.

Blodet och lymfsystemet

Trombos, däribland venös tromboembolism, har rapporterats i samband med kortikosteroider. Därför ska kortikosteroider användas med försiktighet hos patienter som har eller kan vara predisponerade för tromboemboliska sjukdomar.

Magtarmkanalen

Höga doser av kortikosteroider kan orsaka akut pankreatit.

Lever och gallvägar

Läkemedelsinducerad leverskada såsom akut hepatit eller ökning av leverenzymerna kan uppstå efter upprepade stötdoser av intravenöst metylprednisolon (vanligen vid startdos ≥ 1 g/dygn). Sällsynta fall av levertoxicitet har rapporterats. Debuten kan dröja flera veckor eller längre. I majoriteten av de rapporterade fallen var biverkningarna reversibla efter avbruten behandling. Därför krävs lämplig monitorering.

Njurar och urinvägar

Försiktighet krävs vid behandling av patienter med systemisk skleros eftersom en ökad förekomst av (möjligen dödlig) akut renal kris med högt blodtryck och minskad urinproduktion har observerats vid användning av kortikosteroider, däribland metylprednisolon, i medelhöga eller höga doser. Blodtryck och njurfunktion bör därför rutinmässigt kontrolleras. När akut renal kris misstänks, bör intensiv reglering av blodtrycket initieras.

Effekter på immunsystemet

Komjölksallergi (följande stycke gäller endast för Solu-Medrol 40 mg)

Solu-Medrol 40 mg innehåller laktosmonohydrat framställt från bovina källor som hjälpämne och kan därför innehålla spårmängder av komjölksproteiner (allergenerna i komjölk). Allvarliga allergiska reaktioner, inklusive bronkospasm och anafylaxi, har rapporterats hos patienter som är allergiska mot komjölksprotein som behandlats för akuta allergiska tillstånd. Patienter med känd eller misstänkt allergi mot komjölk får inte ges Solu-Medrol 40 mg (se avsnitt 4.3).

Allergiska reaktioner mot komjölksproteiner ska övervägas hos patienter som får Solu-Medrol 40 mg för behandling av akuta allergiska tillstånd där symtomen förvärras eller som uppvisar nya allergiska symtom (se avsnitt 4.3). Administrering av Solu-Medrol ska stoppas och patienten ska erhålla lämplig behandling.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metylprednisolon metaboliseras i huvudsak av enzym CYP3A4. CYP3A4 katalyserar 6 β -hydroxylering av steroider, den väsentliga första metabola fasen för både endogena och syntetiska kortikosteroider.

CYP3A4-inducerare

Läkemedel som inducerar CYP3A4 aktivitet ökar leverclearance vilket resulterar i minskade plasma koncentrationer av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Samtidig medicinering med dessa läkemedel kan kräva en dosökning av metylprednisolon. Exempel på CYP3A4-inducerare är fenobarbital, fenytoin, karbamazepin och rifampicin.

CYP3A4-inhiberare

Läkemedel som inhiberar CYP3A4-aktivitet minskar clearance i lever vilket leder till en ökad plasmakoncentration av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Vid samtidig behandling med

CYP3A4-hämmande läkemedel, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas risken öka 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. Exempel på CYP3A4-hämmare är aprepitant, ciklosporin, diltiazem, erytromycin, etinylestradiol, fosaprepitant, HIV proteashämmare (indinavir och ritonavir), isoniazid, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, norethindrone samt triacetyloleandomycin samt grapefruktjuice.

CYP3A4-substrat

Vid samtidig behandling med ett annat CYP3A4-substrat så kan leverclearance av metylprednisolon påverkas, vilket kan kräva dosjustering. Exempel på CYP3A4-substrat är aprepitant, ciklosporin, cyklofosfamid, diltiazem, erytromycin, etinylenestradiol, fosaprepitant, itraconazol, HIV proteashämmare, karbamazepin, ketokonazol, klaritromycin samt takrolimus.

Antivirala läkemedel

Kortikosteroider kan inducera HIV-proteasinhibitorernas metabolism vilket resulterar i minskade plasmakoncentrationer.

Ciklosporin och metylprednisolon tros kunna hämma varandras metabolism, vilket kan öka koncentrationerna av det ena eller båda läkemedlen i plasma med ökad risk för biverkningar som följd. Konvulsioner har rapporterats då preparaten getts samtidigt.

Itraconazol minskar kraftigt metaboliskt clearance av metylprednisolon och ger en 4-faldig ökning av dess AUC och dubblad halveringstid. Särskilt vid långtidsbehandling innebär detta en risk för steroidbiverkningar. Dossänkning för metylprednisolon rekommenderas.

Ketokonazol minskar metaboliskt clearance av metylprednisolon med 60 % med risk för förstärkta steroideffekter.

Rifampicin inducerar den mikrosomala oxidationen av glukokortikoider. Detta medför ett ökat steroidbehov under rifampicinbehandling och minskat behov efter sådan behandling.

Acetylsalicylsyra

Metylprednisolon i höga doser tros kunna öka clearance av höga doser acetylsalicylsyra, vilket kan leda till minskade salicylatnivåer i serum. Utsättning av metylprednisolonbehandling kan leda till ökade salicylatnivåer i serum, vilket kan leda till en ökad risk för salicylatoxicitet.

Antikolinesteraser

Steroider kan minska effekterna av antikolinesteraser vid myasthenia gravis.

NSAID

Samtidig användning av NSAIDs ökar risken för GI-biverkningar.

Orala antikoagulantia

Metylprednisolon kan både förstärka och försvaga effekten av antikoagulantia.

Neuromuskulära blockerare

Samtidig behandling med metylprednisolon och antikolinergika har orsakat akut myopati.

Kaliumsänkande läkemedel

När kortikosteroider administreras samtidigt med kaliumsänkande läkemedel (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 eller β -agonister.

Metylprednisolon ska ej blandas i lösning med andra läkemedel som administreras IV.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Kliniska data saknas. I djurstudier med upprepad dosering har kortikosteroider visats försämra fertiliteten (se avsnitt 5.3).

Graviditet

I djurförsök har kortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmissbildningar) men dessa djurexperimentella resultat förefaller dock inte ha någon relevans för människa. Då inga adekvata reproduktionsstudier med metylprednisolonnatriumsuccinat på människa har utförts ska detta läkemedel användas under graviditet endast efter noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet för modern och fostret.

Efter långtidsbehandling har hos människa och djur konstaterats reducerad placenta- och födelsevikt. Spädbarn som fötts av mammor som har fått ansemliga doser av kortikosteroider under graviditeten måste observeras noggrant och utvärderas för symtom för binjurebarksinsufficiens, även om neonatal binjurebarksinsufficiens verkar vara sällsynt hos spädbarn som exponerats för kortikosteroider *in utero*.

Bensylalkohol kan passera till placentan (se avsnitt 4.4).

Amning

Metylprednisolon passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser. Detta läkemedel ska användas under amning endast efter en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet för modern och barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Solu-Medrol har vanligtvis ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar så som yrsel, synstörningar och fatigue kan förekomma vid behandling med kortikosteroider. Patienter som får dessa biverkningar bör inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som kan uppträda vid långvarig behandlingsterapi med glukokortikoider är mycket sällsynta vid kortvarig parenteral behandling.

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

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Ingen känd frekvens	Leukocytos (pga en omfördelning av intravaskulära granulocyter)
<i>Immunsystemet</i>	Sällsynta	Allergiska reaktioner
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsöverkänslighet, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
<i>Endokrina systemet</i>	Ingen känd frekvens	Feokromocytomrelaterad kris (se avsnitt 4.4)
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ingen känd frekvens	Metabolisk acidosis, epidural lipomatos
<i>Ögon</i>	Ingen känd frekvens	Korioretinopati, dimsyn (se avsnitt 4.4)
<i>Hjärtat</i>	Sällsynta	Hjärtarytmi, cirkulationssvikt, hjärtestillestånd, bradykardi (endast vid höga doser)
<i>Blodkärl</i>	Ingen känd frekvens	Trombotiska händelser

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Hepatit [†] , ökning av leverenzzymer
<i>Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället</i>	Ingen känd frekvens	Perifert ödem
<i>Undersökningar</i>	Ingen känd frekvens	Ökning av blodurea

[†]Hepatit har rapporterats vid intravenös administrering (se avsnitt 4.4).

Abstinens symtom kan uppkomma vid abrupt utsättande av glukokortikoider utan relation till binjurebarkssvikt. Symtom så som anorexi, illamående, kräkning, letargi, huvudvärk, feber, ledsmärta, fjällning av huden, myalgi, viktnedgång, och/eller hypotension kan uppkomma. Dessa effekter anses vara beroende av plötslig förändring i glukokortikoidkoncentration snarare än av låga kortikosteroid nivåer.

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
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet, symtom och behandling: Symptomatisk behandling.

Möjligt kan akut överdosering aggraveras preexisterande sjukdomstillstånd såsom ulcus, elektrolyttrubbningar, infektioner, ödem. Uppprepade stora doser metylprednisolon har givit levernekros och amyloidos. Bradyarytmier, ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd observerade vid i.v. tillförsel av stora doser metylprednisolon och dexametason. Metylprednisolon är dialyserbart.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Glukokortikoider, ATC-kod: H02AB04

Verkningsmekanism

Metylprednisolon är ett 6-alfa-metylerat derivat av prednisolon med antiinflammatorisk, antiallergisk och immunosuppressiv effekt. Verkningsmekanismen är ej helt klarlagd.

Farmakodynamisk effekt

Genom metyleringen har den mineralkortekoida aktiviteten nästan helt eliminerats. Därmed sker ingen natriumretention, och ödem undviks. Solu-Medrol innehåller den i vatten mycket lösliga Natriumsuccinat av metylprednisolon och är avsett för intravenös och intramuskulär administrering. Injicerad mängd Solu-Medrol hydrolyseras snabbt och nästan fullständigt av kolinesteras till fritt metylprednisolon.

Klinisk effekt och säkerhet

För ekvipotenta doser behövs ungefär 5 gånger lägre dos av metylprednisolon jämfört med hydrokortison.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiken för Metylprednisolon är oberoende av administrationsväg. Efter intravenös injektion av 30 mg/kg Solu-Medrol erhålles snabbt en maximal plasmakoncentration av ca 20 ug/ml.

Distribution

Metylprednisolon distribueras ut i vävnaden i stor omfattning, passerar blod-hjärnbarriären och utsöndras i modersmjölk. Distributionsvolymen är cirka 1,4 l/kg. Plasmaprotein-bindningen av metylprednisolon är cirka 77 % hos människa.

Metabolism

Hos människa metaboliseras metylprednisolon i levern till inaktiva metaboliter och utsöndras i huvudsak via urin. Metabolismen i levern sker i huvudsak via CYP3A4 (för interaktioner baserade på CYP3A4-medierad metabolism se avsnitt 4.5).

Eliminering

Halveringstiden för elimination av metylprednisolon är 1,7 – 5,2 timmar. Total clearance är cirka 5 – 9 ml/min/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes

Metylprednisolon har inte utvärderats formellt i karcinogenicitetsstudier på gnagare.

Mutagenes

Metylprednisolon har inte utvärderats formellt för gentoxicitet. Metylprednisolonsuleptanat, som strukturellt liknar metylprednisolon, gav negativt resultat i begränsade genotoxicitetsstudier.

Reproduktionstoxicitet:

Toxicitetsstudier med upprepad dosering av kortikosteroider till råtta påvisar minskad fertilitet. Hanrättor gavs kortikosteron vid doserna 0, 10 och 25 mg/kg/dag som subkutan injektion en gång dagligen under 6 veckor och parades med obehandlade honor. 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 minskade.

I reproduktionsstudier på djur har glukokortikoider som metylprednisolon visats öka incidensen av missbildningar (gomspalt, skelettmissbildningar), embryofetal dödlighet (t.ex. ökning av resorptioner) och intrauterin tillväxthämning. Kortikosteroider har visats vara teratogena hos många arter när de ges i doser motsvarande den humana dosen.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Vattenfritt dinatriumfosfat
 Natriumdivätefosfatmonohydrat

Solu-Medrol 40 mg innehåller dessutom laktosmonohydrat

Lösningsmedel

40 mg och 125 mg

Vatten för injektionsvätskor

500 mg, 1 g och 2 g

Bensylalkohol

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Vid *intravenös infusion* sättes preparatet till 100-500 ml infusionslösning (natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml), upp till 3 g Solu-Medrol kan lösas i 50 ml vätska (för hållbarhet se avsnitt 6.3).

Koncentrationen av metylprednisolon i färdigberedd lösning är 40 mg/ml (40 mg), i övriga ampuller 62,5 mg/ml. Grumlig lösning skall ej användas. Grumling kan inträffa framförallt vid blandning med sura lösningar. Idealt pH-område är 7,4-7,9.

6.3 Hållbarhet

Solu-Medrol 40 mg och 125 mg: 2 år

Solu-Medrol 500 mg, 1 g och 2 g: 5 år

Färdigberedd lösning för intravenös eller intramuskulär injektion:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 12 timmar vid högst 25 °C. Från ett mikrobiologiskt perspektiv ska lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är lagringstid och förhållanden användarens ansvar.

Färdigberedd lösning för infusion:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 3 timmar vid högst 25 °C samt i 24 timmar vid 2 °C – 8 °C. Från ett mikrobiologiskt perspektiv ska lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är lagringstid och förhållanden användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Solu-Medrol 40 mg, 125 mg:

Pulver och vätska till injektionsvätska i kombinationsförpackning, Act-O-Vial 1 x (I + II).

Solu-Medrol 500 mg, 1 g, 2 g:

Pulver och vätska till injektionsvätska, injektionsflaska 1 x (I + II)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Suspensionen färdigställs på följande sätt:

1. Tryck ovanifrån hårt på plasthatten varvid spädningsvätskan rinner ner i nedre delen av flaskan.
2. Skaka förpackningen tills innehållet är upplöst.
3. Ta bort den lilla del av plasthatten 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.

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

Solu-Medrol 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning:	09408
Solu-Medrol 125 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning:	09122
Solu Medrol 500 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning:	09123-1
Solu-Medrol 1 g pulver och vätska till injektionsvätska, lösning:	09123-2
Solu-Medrol 2 g pulver och vätska till injektionsvätska, lösning:	09123-3

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Solu-Medrol 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning:
Datum för det första godkännandet: 6 april 1979
Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2006

Solu-Medrol 125 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning:
Datum för det första godkännandet: 5 november 1975
Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2006

Solu-Medrol 500 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning:
Datum för det första godkännandet: 5 november 1975
Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2006

Solu-Medrol 1 g pulver och vätska till injektionsvätska, lösning:
Datum för det första godkännandet: 5 november 1975
Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2006

Solu-Medrol 2 g pulver och vätska till injektionsvätska, lösning:
Datum för det första godkännandet: 28 mars 1980
Datum för den senaste förnyelsen: 1 juli 2006

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-05-22

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.

Ospezifisk 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 administreringsätt

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 iaktas 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 kortikosteroidbehandlingen 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 iakttas 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/riskförhållandet 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, bröstkorg 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, försämrad sår läkning
	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 understödjande 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 immunsvär 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 bröstmjolk. 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 -hydroxisteroiddehydrogenas 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 plasthatten 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

[illegible]

Läkemedelslogg PER PATIENT/randomiseringsnummer

Innehåller intern information.

Studietitel/Studiereferensnummer: VAST-A/ Studiereferens CT 2025-521283-35-00							Investigational Medicinal Product (IMP): Argipressin (AP), Solu-Medrol (SM)									
Site:							Investigator:									
LKM-kit använt vid VAST-A fall med randomiseringsnummer: _____ - _____							Adm.LM från LM-kit	Returnerade LM från LM-kit			Destruerade läkemedel från LM-kit			Återförda läkemedel från LM-kit till sitelager		Monitor sign
IMP	Batch nummer	Styrka	Antal	Pack datum	Packad av	x	Datum	Mottagen av	Kommentar	Datum	Destruerad av	kommentar	Datum	Återfört av		
AP		20 I.E./ 1 ml														
AP		20 I.E./ 1 ml														
AP		20 I.E./ 1 ml														
AP		20 I.E./ 1 ml														
AP		20 I.E./ 1 ml														
SM		40 mg/ 1 ml														