

1. LEGEMIDLETS NAVN

Solu-Cortef 100 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i tokammerhetteglass
Solu-Cortef 250 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i tokammerhetteglass

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Solu-Cortef 100 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i tokammerhetteglass
Hvert hetteglass inneholder hydrokortisonnatriumsuksinat tilsvarende 100 mg hydrokortison.
Konsentrasjon av ferdigblandet injeksjonsvæske er 50 mg/ml.

Solu-Cortef 250 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i tokammerhetteglass
Hvert hetteglass inneholder hydrokortisonnatriumsuksinat tilsvarende 250 mg hydrokortison.
Konsentrasjon av ferdigblandet injeksjonsvæske er 125 mg/ml.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Natrium

Solu-Cortef 100 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i tokammerhetteglass (Act-O-Vial) inneholder 10,1 mg natrium.

Solu-Cortef 250 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning i tokammerhetteglass (Act-O-Vial) inneholder 25,3 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primært i behandlingen av akutte lidelser hvor steroidterapi er indisert. Akutt binyrebarksvikt. Sjokk forårsaket av binyrebarksvikt, ev. også av toksiske infeksjoner hvor spesifikk antibiotikaterapi er instituert. Akutte allergiske lidelser som f.eks. status asthmaticus. Ved akutte operasjoner når pasienten har stått på kortikoidterapi i lang tid.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kan administreres ved intravenøs injeksjon, infusjon eller intramuskulær injeksjon.

Doseringskravene varierer og dosen må tilpasses individuelt basert på sykdommen som behandles, sykdommens alvorlighetsgrad og pasientens respons i løpet av hele behandlingsperioden. Det må fortløpende tas en nytte/risiko- vurdering i hvert enkelt tilfelle.

Den lavest mulige dosen kortikosteroid bør brukes i kortest mulig periode for å kontrollere tilstanden under behandling. Passende vedlikeholdsdose fastsettes ved å redusere oppstartsdosen i små trinn med passende tidsintervaller, til man har nådd den laveste dosen som opprettholder tilstrekkelig klinisk respons.

Etter den første akuttperioden bør det vurderes å bruke et oralt legemiddel.

Hvis legemidlet skal seponeres etter langvarig behandling, skal dette gjøres gradvis og ikke brått (se pkt. 4.4 «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Voksne: Vanlig initialdose er 100 til 300 mg, avhengig av tilstanden, ev. gitt i.v. over minst 30 sekunder. Denne dosen kan gjentas med intervaller på 1, 3, 6 og 10 timer, avhengig av pasientens tilstand og reaksjon. Ved kritiske tilstander, særlig hos eldre pasienter med sjokk pga. stor infeksjon eller endotoksiner, kan det anbefales å gi 300-500 mg i.v. initialt, fulgt av daglige doser på 500 – 1000 mg i 3-5 dager om nødvendig.

Pasienter med leversykdom kan ha økt effekt av hydrokortison (se pkt. 4.4), og det bør vurderes å gi en lavere dose.

Spedbarn og barn: Selv om dosen kan reduseres, bestemmes den mer av hvor alvorlig tilstanden er og av pasientens respons, enn av alder og vekt.

4.3 Kontraindikasjoner

Solu-Cortef er kontraindisert:

- hos pasienter som har kjent overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.
- hos pasienter som har systemiske soppinfeksjoner.
- for intratekal administrasjon, unntatt som en del av enkelte kjemoterapeutiske regimer (fortynningsmidler som inneholder benzylakohol må ikke brukes).
- for epidural administrasjon.
- hos pasienter som nylig har fått levende eller levende, svekkede vaksiner, se pkt. 4.4.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Immunsuppressiv effekt / økt mottakelighet for infeksjoner

Kortikosteroider kan øke mottakeligheten for infeksjoner og maskere enkelte tegn på infeksjon, og nye infeksjoner kan oppstå under bruk. Pasienten bør observeres nøye og antibakteriell behandling innsettes hvis infeksjoner oppstår.

Pasienter som behandles med legemidler som demper immunforsvaret er mer mottakelige for infeksjoner enn friske individer. For eksempel kan vannkopper og meslinger få et mer alvorlig og av og til dødelig utfall hos ikke-immuniserte barn og voksne som bruker kortikosteroider.

Administrasjon av levende eller levende, svekkede vaksiner er kontraindisert hos pasienter som får immunsuppressive kortikosteroiddoser. Drepte eller inaktiverte vaksiner kan gis til pasienter som behandles med immunsuppressive kortikosteroiddoser. Responsen på slike vaksiner kan imidlertid være nedsatt. Indiserte vaksinasjonsprogram kan følges hos pasienter som får ikke-immunsuppressive kortikosteroiddoser.

Pasienter under behandling med kortikosteroider bør ikke vaksineres mot kopper. Andre vaksinasjoner bør heller ikke foretas pga. mulige neurologiske komplikasjoner og manglende antistoffsvar.

Bruk ved aktiv tuberkulose bør begrenses til livstruende tilstander der det gis sammen med tuberkulosemidler. Hvis kortikosteroider er indisert ved samtidig latent tuberkulose eller tuberkulinreaktivitet, må pasienten følges opp mht. residiv. Ved langtidsbehandling bør kjemoprofylakse gis.

Kaposis sarkom er rapportert hos pasienter som behandles med kortikosteroider. Seponering av kortikosteroider kan gi klinisk remisjon.

Bruk av kortikosteroider ved septisk sjokk har vært omstridt, og tidligere studier rapporterte om både fordelaktige og skadelige effekter. Tillegg av kortikosteroider har i den senere tid vært ansett som fordelaktig hos pasienter med septisk sjokk som viser tegn til binyrebarksvikt. Rutinemessig bruk ved septisk sjokk er imidlertid ikke anbefalt, og en systematisk gjennomgang konkluderer med at korttidsbehandling med høydose kortikosteroider ikke er egnet behandling. Meta-analyser og gjennomgang viser imidlertid at behandling av lengre varighet (5 - 11 dager) med lavdose kortikosteroider kan gi redusert dødelighet, spesielt ved vasopressor-avhengig septisk sjokk.

Bør ved sjokkbehandling gis i tillegg til annen behandling (korreksjon av væske- og elektrolyttbalansen, antibiotika o.l.).

Effekter på immunsystemet

Allergiske reaksjoner kan oppstå. Sjeldnere tilfeller av hudreaksjoner og anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner (for eksempel bronkospasme) er rapportert hos pasienter som får parenteral kortikosteroidbehandling, og de nødvendige forholdsregler bør tas før administrering, spesielt hvis pasienten tidligere har vært allergisk overfor noe legemiddel.

Endokrine effekter

Hos pasienter som behandles med kortikosteroider, og som blir utsatt for uvanlig stress, er økte doser med hurtigvirkende kortikosteroider før, under og etter den stressfylte situasjonen indisert.

Farmakologiske doser av kortikosteroider gitt over lengre perioder kan resultere i undertrykking av HPA-aksen (hypotalamus-hypofyse-binyrer) (sekundær binyrebarksvikt). Grad og varighet av binyrebarksvikten varierer hos den enkelte pasient, og avhenger av dose, doseringshyppighet og tidspunkt for administrering, samt varighet av glukokortikoid-behandlingen.

Akutt binyrebarksvekkelse med fatalt utfall kan i tillegg oppstå ved rask seponering av glukokortikoider.

Legemiddelindusert sekundær binyrebarksvekkelse kan derfor minskes ved en gradvis nedtrapping av dosen. Denne typen relativ svekkelse kan vedvare i flere måneder etter seponering. Derfor bør hormonbehandling gjenopptas dersom det oppstår stresssituasjoner i løpet av perioden.

Steroid "seponeringssyndrom" som tilsynelatende ikke er relatert til binyrebarksvekkelse kan også oppstå som følge av plutselig seponering av glukokortikoider. Dette syndromet gir symptomer som: anoreksi, kvalme, oppkast, letargi, hodepine, feber, leddsmerter, hudavskalling, myalgi, vekttap og/eller hypotensjon. Disse symptomene antas å være forårsaket av en plutselig endring i glukokortikoidkonsentrasjon og ikke av lave kortikosteroidnivåer.

Glukokortikoider kan utløse eller forverre Cushings syndrom, og bør unngås hos pasienter med Cushings sykdom.

Hos pasienter med hypotyreoidisme vil kortikosteroider ha en forsterket effekt.

Stoffskifte og ernæring

Kortikosteroider, inkludert hydrokortison, kan øke blodsukkernivået og forverre eksisterende diabetes. Pasienter som får langtidsbehandling med kortikosteroider kan være mer utsatt for å utvikle diabetes mellitus.

Psykiatriske effekter

Psykiatriske forstyrrelser kan opptre ved behandling med kortikosteroider, varierende fra eufori, søvnløshet, humørsvingninger, personlighetsforandringer og alvorlig depresjon, til åpenbare

psykotiske manifestasjoner. I tillegg kan emosjonell ustabilitet eller psykotiske tendenser forverres av kortikosteroider.

Potensielt alvorlige psykiatriske bivirkninger kan forekomme ved systemisk behandling med steroider. Symptomer vil typisk kunne oppstå i løpet av noen dager eller uker etter behandlingsstart. De fleste symptomene vil forsvinne ved dosereduksjon eller seponering, men spesifikk behandling kan være nødvendig. Psykologiske effekter med ukjent frekvens er rapportert ved seponering av kortikosteroider. Pasienter og pårørende bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom psykologiske symptomer forekommer hos pasienten, spesielt ved mistanke om depresjon eller selvmordstanker. Pasienter og pårørende bør også være oppmerksomme på eventuelle psykiatriske forstyrrelser som kan oppstå enten under eller umiddelbart etter dosereduksjon eller seponering av systemisk steroidbehandling.

Nevrologiske effekter

Kortikosteroider bør gis med forsiktighet til pasienter som lider av krampeanfall og hos pasienter med myasthenia gravis (se også informasjon om myopati under «Effekter på muskler og skjelett»).

Det har vært rapportert om alvorlige hendelser når preparatet har vært administrert intratekalt eller epiduralt.

Det har blitt rapportert om epidural lipomatose hos pasienter som bruker kortikosteroider, ofte ved langvarig bruk med høye doser.

Effekter på øyet

Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med okulær herpes simplex pga. mulig korneaperforasjon.

Langvarig bruk av kortikosteroider kan føre til bakre subkapsulær katarakt (grå stær) og nukleær katarakt (spesielt hos barn), eksoftalmus, eller økt intraokulært trykk som kan resultere i glaukom med mulig skade på synsnerven. Det kan også være økt forekomst av sekundære sopp- eller virusinfeksjoner i øyet hos pasienter som behandles med glukokortikoider.

Sentral serøs chorioretinopati har forekommet i sammenheng med kortikosteroidbehandling. Dette kan føre til netthinneavløsning.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Effekter på hjertet

Kardiovaskulære bivirkninger relatert til glukokortikoider, som dyslipidemi og hypertensjon, kan ved høye doser og langvarig bruk utsette pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer for ytterligere kardiovaskulære bivirkninger. Kortikosteroider bør derfor brukes med forsiktighet hos slike pasienter, og risikominimeringstiltak og eventuell hjerteovervåking bør iverksettes om nødvendig. Lav doser kan redusere forekomsten av komplikasjoner relatert til kortikosteroidbehandling.

I tilfeller med hjertesvikt bør systemiske kortikosteroider brukes med forsiktighet og bare dersom det er strengt nødvendig.

Hjertearytmier og/eller hjertestans er rapportert etter rask tilførsel av store intravenøse doser (mer enn 0,5 g) gitt over en periode på mindre enn 10 minutter.

Vaskulære effekter

Det har blitt rapportert om trombose, inkludert venøs tromboembolisme, ved bruk av kortikosteroider. Kortikosteroider bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som har tromboemboliske sykdommer, eller kan være disponert for dette.

Steroider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hypertensjon.

Gastrointestinale effekter

Høye doser av kortikosteroider kan forårsake akutt pankreatitt.

Det er ikke allmenn enighet om hvorvidt kortikosteroider i seg selv er årsak til magesår som oppstår under behandling. Glukokortikoider kan imidlertid skjule symptomer på magesår, slik at perforasjon eller blødning kan oppstå uten betydelig smerte. Glukokortikoidbehandling kan maskere peritonitt eller andre tegn eller symptomer forbundet med gastrointestinale lidelser som perforasjon, obstruksjon eller pankreatitt. Kombinasjon med NSAIDs øker risikoen for å utvikle gastrointestinale sår.

Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet ved uspesifikk ulcerøs kolitt, dersom det er en overhengende risiko for perforasjon, abscess eller annen pyogen infeksjon. Brukes også med forsiktighet ved divertikulitt, nyopererte tarmanastomoser, aktiv eller latent ulcus pepticum.

Effekter på lever og galleveier

Sykdommer i lever og galleveier er rapportert, noe som kan være reversibelt etter seponering av behandlingen. Overvåking er derfor nødvendig.

Pasienter med leversykdom kan ha en økt effekt av hydrokortison, da metabolisme og utskillelse av hydrokortison er betraktelig nedsatt hos slike pasienter (se pkt. 4.2).

Effekter på muskler og skjelett

Akutt myopati er rapportert ved bruk av høye doser kortikosteroider, og oppsto oftest hos pasienter med nevromuskulær transmisjonssykdom (for eksempel myasthenia gravis), eller hos pasienter som får samtidig behandling med antikolinergika som nevromuskulære blokkere (for eksempel pankuron) (se pkt. 4.5). En slik akutt myopati er universell, kan involvere okulær og respiratorisk muskulatur og gi kvadriparese. Forhøyet kreatinkinase kan forekomme. Etter seponering av kortikosteroider kan det ta fra noen uker til flere år før man ser en klinisk forbedring eller komplett remisjon.

Osteoporose er generelt forbundet med langtidsbruk og høye doser glukokortikoider. Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med osteoporose.

Sykdommer i nyre og urinveier

Kortikosteroider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Undersøkelser

Hydrokortison kan føre til økt blodtrykk, salt- og vannretensjon og økt utskillelse av kalium. Saltfattig kosthold og tilskudd av kalium kan være nødvendig. Alle kortikosteroider gir økt utskillelse av kalsium.

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Systemiske kortikosteroider er ikke indisert for, og skal derfor ikke brukes til behandling av hjernetraumer.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Komplikasjoner ved glukokortikoidbehandling avhenger av dose og varighet av behandlingen, og en nytte-risikovurdering må derfor foretas i hvert enkelt tilfelle, for å avgjøre dosering, varighet av

behandlingen, og hvorvidt det skal gis daglig eller intermitterende behandling.

Lavest mulig dose som gir effektiv behandling skal gis. Ved en eventuell dosereduksjon skal dette gjøres gradvis.

Tilstanden feocytokrom krise kan være dødelig, og har blitt rapportert etter administrering av systemiske kortikosteroider. Ved mistanke om eller identifisert feokromocytom, skal det gjøres en vurdering av nytte/risiko før administrering av kortikosteroider.

Etter markedsføring er det rapportert om tumorlysesyndrom (TLS) hos pasienter med maligniteter, inkludert hematologiske maligniteter og solide tumorer, etter bruk av systemiske kortikosteroider alene eller i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler. Pasienter med høy risiko for TLS, slik som pasienter med tumorer som har høy proliferasjonsrate, stor tumorbyrde og høy sensitivitet overfor cytotoxiske midler, bør overvåkes nøye og passende forholdsregler bør tas.

Samtidig behandling med CYP3A-hemmere, inkludert produkter som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelen oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.5).

Vekst og utvikling hos spedbarn og barn skal følges nøye ved langvarig kortikosteroidbehandling. Veksthemming kan forekomme hos barn som får langtidsbehandling med daglige, oppdelte doser med glukokortikoider, og slik behandling skal kun brukes ved de mest alvorlige indikasjonene.

Spedbarn og barn som er under langvarig kortikosteroidbehandling er spesielt utsatt for økt intrakranielt trykk.

Høye doser av kortikosteroider kan føre til pankreatitt hos barn.

Hypertrofisk kardiomyopati har blitt rapportert etter administrasjon av hydrokortison til premature nyfødte. Det skal derfor gjennomføres egnet diagnostisk evaluering og overvåking av hjertets funksjon og struktur.

Informasjon om hjelpestoff

Solu-Cortef 100 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning i tokammerhetteglass inneholder 10,1 mg natrium i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Solu-Cortef 250 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning i tokammerhetteglass inneholder 25,3 mg natrium i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 1,27 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hydrokortison metaboliseres av 11beta-hydroksysteroiddehydrogenase type 2 (11beta-HSD2) og cytokrom P450 (CYP) 3A4-enzymet. CYP3A4-enzymet katalyserer 6beta-hydroksylering av steroider, det viktige metabolske trinnet i fase I for både endogene og syntetiske kortikosteroider. Mange andre forbindelser er også substrater av CYP3A4, hvorav noen er vist å endre glukokortikoidmetabolismen ved induksjon (oppregulering) eller hemming av CYP3A4-enzymet.

CYP3A4-hemmere

Kan redusere hepatisk clearance og øke plasmakonsentrasjonen av hydrokortison. Ved samtidig bruk

av en CYP3A4-hemmer (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin og grapefruktjuice), kan det være nødvendig å redusere hydrokortisondosen for å unngå steroidtoksisitet.

CYP3A4-indusere

Kan øke hepatisk clearance og redusere plasmakonsentrasjonen av hydrokortison. Ved samtidig bruk av en CYP3A4-induser (f.eks. rifampin, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin) kan det være nødvendig å øke hydrokortisondosen for å oppnå ønsket respons.

CYP3A4-substrater

Ved samtidig bruk av andre CYP3A4-substrat kan hepatisk clearance av hydrokortison påvirkes, med påfølgende behov for dosejustering. Bivirkninger som ses ved bruk av hvert enkelt legemiddel separat, vil kunne ha en høyere forekomst ved samtidig administrering.

Effekter som ikke er mediert av CYP3A4

Andre interaksjoner og effekter som forekommer ved bruk av hydrokortison er beskrevet i tabell 1 under.

Tabell 1 gir en oversikt og beskrivelse av de mest vanlige og/eller klinisk relevante legemiddelinteraksjoner eller effekter av hydrokortison.

Tabell 1. Viktige interaksjoner/effekter av andre legemidler eller virkestoff med hydrokortison

Legemiddelklasse eller type – LEGEMIDDEL eller VIRKESTOFF	Interaksjon/effekt
Antibakteriell – ISONIAZID	CYP3A4-hemmer
Antibiotika, tuberkulosemidler – RIFAMPICIN	CYP3A4-induser
Antidiabetika	Kortikosteroider kan øke blodsukkernivået og dosejustering av antidiabetika kan være nødvendig.
Antiemetika – APREPITANT – FOSAPREPITANT	CYP3A4- hemmere (og substrater)
Antikoagulantia (perorale)	Effekten av kortikosteroider på perorale antikoagulanter varierer. Rapporter viser økt, så vel som redusert effekt av antikoagulantia når de gis sammen med kortikosteroider. Koagulasjonsparametre bør derfor monitoreres for å opprettholde ønsket antikoagulerende effekt.
Antikolinergika – NEVROMUSKULÆRE BLOKKERE	Kortikosteroider kan påvirke effekten av antikolinergika. 1) Akutt myopati er rapportert ved samtidig bruk av høye doser kortikosteroider og antikolinergika, som nevromuskulære blokkere (se pkt. 4.4). 2) Det er sett en antagonistisk effekt av kortikosteroider på nevromuskulære blokkere som pankuron og vekuron. Denne interaksjonen kan forventes med alle konkurrerende nevromuskulære blokkere.
Antikolinesteraser	Steroider kan gi redusert effekt av antikolinesteraser i myasthenia gravis.
Antimykotika – ITRAKONAZOL – KETOKONAZOL	CYP3A4- hemmere (og substrater)
Antivirale legemidler – HIV-	CYP3A4- hemmere (og substrater) 1) Proteasehemmere, som indinavir og ritonavir, kan øke

Legemiddelklasse eller type – LEGEMIDDEL eller VIRKESTOFF	Interaksjon/effekt
PROTEASEHEMMERE	plasmakonsentrasjonen av kortikosteroider. 2) Kortikosteroider kan indusere metabolismen av HIV-proteasehemmere og dermed gi reduserte plasmakonsentrasjoner.
Aromatasehemmere – AMINOGLUTETIMID	Aminoglutetimid-indusert binyrebarksuppresjon kan gi ytterligere endokrine forandringer som skyldes langvarig glukokortikoid behandling
Farmakokinetiske forsterkere – KOBICISTAT	CYP3A4-hemmer
– GRAPEFRUKTJUICE	CYP3A4-hemmer
Hjerteglykosider – DIGOKSIN	Samtidig bruk av kortikosteroider med hjerteglykosider kan øke risikoen for arytmi eller digitalistoksisitet forbundet med hypokalemi. Hos alle pasienter som behandles med en av disse legemiddelkombinasjonene, må serumelektrolytter, spesielt kaliumnivåer, overvåkes nøye.
Immunsuppressiva – CIKLOSPORIN	CYP3A4- hemmer (og substrat) Økt aktivitet av både ciklosporin og kortikosteroider kan forekomme når de to brukes samtidig. Kramper er rapportert ved samtidig bruk.
Immunsuppressiva – CYKLOFOSFAMID – TAKROLIMUS	CYP3A4-substrater
Kaliumsparende midler	Når kortikosteroider gis samtidig med kaliumsparende midler (dvs. diuretika) bør pasienten monitoreres nøye med tanke på hypokalemi. Det er også en økt risiko for hypokalemi ved samtidig bruk av amfotericin B, xantiner, eller beta2-agonister. Det har vært rapportert om tilfeller der samtidig bruk av amfotericin B og hydrokortison ble etterfulgt av hjertehypertrofi og hjertesvikt.
Kalsiumkanalblokker – DILTIAZEM	CYP3A4- hemmer (og substrat)
Krampestillende midler – KARBAMAZEPIN	CYP3A4- induser (og substrat)
Krampestillende midler – FENOBARBITAL – FENYTOIN	CYP3A4-indusere
Makrolidantibiotika – KLARITROMYCIN – ERYTROMYCIN	CYP3A4- hemmere (og substrater)
Makrolidantibiotika – TROLEANDOMYCIN	CYP3A4-hemmer
NSAIDs – høye doser acetylsalisylsyre	1) Det kan være en økt forekomst av gastrointestinale blødninger og sår dannelse ved bruk av kortikosteroider sammen med NSAIDs. 2) Kortikosteroider kan øke clearance av høydose acetylsalisylsyre, som kan føre til nedsatte serumnivåer av salisylat. Seponering av metylprednisolon kan øke risikoen for salisylat-toksisitet når clearance igjen normaliseres.
Østrogen og perorale	

Legemiddelklasse eller type – LEGEMIDDEL eller VIRKESTOFF	Interaksjon/effekt
prevensjonsmidler som inneholder østrogen	CYP3A4- hemmer (og substrat) Østrogen kan forsterke effekten av hydrokortison ved å øke konsentrasjonen av transkordin og dermed redusere mengden hydrokortison som er tilgjengelig for metabolisme. Dosejusteringer av hydrokortison kan være nødvendig dersom østrogen legges til eller tas bort fra et stabilt doseregime.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Kortikosteroider, inkludert hydrokortison, er teratogene i dyreforsøk (se pkt. 5.3). Det er imidlertid så langt ikke påvist økt forekomst av medfødte misdannelser hos mennesker etter bruk av kortikosteroider i svangerskapet. Kortikosteroider krysser placenta.

Hydrokortisonnatriumsuksinat skal bare benyttes under graviditet dersom fordelene for moren oppveier risikoen for fosteret.

Enkelte retrospektive studier har vist en økt forekomst av lav fødselsvekt hos spedbarn som er født av mødre som har tatt kortikosteroider. Risikoen for lav fødselsvekt synes doserelatert og kan reduseres ved å gi lavere kortikosteroiddoser. Etter langtidsbehandling av gravide med kortikosteroider er det også blitt påvist redusert placentavekt, samt katarakter og risiko for binyrebarksuppresjon hos det nyfødte barnet.

Amming:

Kortikosteroider skilles ut i morsmelk. Det er risiko for at barnet påvirkes ved bruk av terapeutiske doser. Amming frarådes når det er nødvendig at mor bruker kortikosteroider.

Fertilitet:

Kortikosteroider er vist å gi redusert fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier har blitt utført på effekten av kortikosteroider på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men besvimelse, svimmelhet og kramper kan oppstå etter behandling med kortikosteroider. Pasienten bør gjøres oppmerksom på mulig risiko, og rådes til å avstå fra bilkjøring og bruk av maskiner dersom dette forekommer.

4.8 Bivirkninger

Avhengig av dosering og behandlingstid. De bivirkninger som kan opptre ved langvarig behandling med glukokortikoider er meget sjeldne ved parenteral korttidsbehandling.

MedDra system organklasse	
	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/100))
Øyesykdommer	Tåkesyn (se også pkt. 4.4)

	Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Opportunistisk infeksjon, infeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Kaposi sarkom (har forekommet hos pasienter som behandles med kortikosteroider)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Leukocytose
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (legemiddelindusert), anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon
Endokrine sykdommer	Cushingoid sykdom; suppresjon av hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA-aksen), steroidseponeringssyndrom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Metabolsk acidose, natriumretensjon, væskeretensjon, hypokalemisk alkalose, dyslipidemi, redusert glukosetoleranse, økt insulinbehov eller behov for peroralt antidiabetikum, lipomatose, økt appetitt som kan føre til vektøkning
Psykiatriske lidelser	Affektive forstyrrelser (inkludert depresjon, eufori, sårbarhet, legemiddelavhengighet, selvmordstanker); psykotiske lidelser (inkludert mani, vrangforestillinger, hallusinasjoner og schizofreni), personlighetsforandringer, forvirring, angst, humørsvingninger, unormal oppførsel, søvnløshet, irritabilitet.
Nevrologiske sykdommer	Epidural lipomatose, økt intrakranielt trykk, benign intrakraniell hypertensjon, kramper, amnesi, kognitive forstyrrelser, svimmelhet, hodepine
Øyesykdommer	Sentral serøs chorioretinopati, katarakt, glaukom, eksoftalmus
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo
Hjertesykdommer	Hjertesvikt (hos disponerte pasienter), hypertrofisk kardiomyopati hos premature nyfødte
Karsykdommer	Trombose, hypertensjon, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Pulmonær embolisme, «gasping syndrome» (se pkt. 4.4), hikke
Gastrointestinale sykdommer	Magesår (med mulig perforasjon og blødning se pkt 4.4), tarmperforasjon, gastrointestinal blødning, pankreatitt, øsofagitt, abdominal distensjon, magesmerter, diaré, dyspepsi, kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Angioødem, hirsutisme, petekkier, ekkymose, hudatrofi, erytem, hyperhidrose, striae, utslett, kløe, urtikaria, akne, hypopigmentering
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsvakhet, myalgi, myopati, muskelatrofi, osteoporose, osteonekrose, patologiske frakturer, nevropatisk artropati, artralgi, veksthemming
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og	Redusert sårtilheling, perifert ødem, utmattelse, malaise, reaksjon på

reaksjoner på administrasjonsstedet	injeksjonsstedet
Undersøkelser	Økt intraokulært trykk, redusert karbohydrattoleranse, kaliumtap, økt kalsium i urin, økning i alanin transaminase (ALAT), aspartat transaminase (ASAT) og alkalisk fosfatase (ALP), økt urea i blodet, nedsatt respons på hudtester*, vektøkning
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Kompresjonsfrakturer i ryggvirvler, seneruptur

* Ikke MedDRA-foretrukket terminologi

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er liten risiko for akutt toksisitet etter overdosering med kortikosteroider. Ved overdosering finnes det ikke noe spesifikt antidot. Støttende og symptomatisk behandling bør gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kortikosteroid, glukokortikoid. ATC-kode: H02A B09.

Solu-Cortef inneholder det vannløselig suksinatet av hydrokortison, som kan gis både intramuskulært og intravenøst og har anti-inflammatorisk og immunosuppressiv effekt. Forbindelsen hydrolyseres omtrent umiddelbart av blodets esteraser til hydrokortison og natriumsuksinat.

Virkningsmekanisme: Stimulerer sannsynligvis transkripsjonen dvs. dannelsen av mRNA kodet av DNA. Påvirker dannelsen av cellefunksjonsregulerende proteiner med resulterende katabolsk effekt i muskel, hud, lymfe, fett og bindevev, anabolsk effekt i lever.

Glukokortikoider, naturlige og syntetiske, er binyrebarksteroider.

Naturlige glukokortikoider (hydrokortison og kortison), som også har saltbevarende egenskaper, brukes som erstatningsbehandling ved binyrebarksvikt. De syntetiske analogene brukes primært som betennelsesdempende ved sykdommer i mange organsystemer.

Hydrokortisonnatriumsuksinat har de samme metabolske og betennelsesdempende egenskapene som hydrokortison. Ved parenteral administrasjon og i ekvimolare mengder er de to forbindelsene ekvivalente i biologisk aktivitet. Den svært vannoppløselige natriumsuksinatesteren av hydrokortison tillater umiddelbar intravenøs administrering av høye doser av hydrokortison i et lite volum fortynningsmiddel, og det er spesielt nyttig når det er akutt behov for høye blodnivåer av hydrokortison. Etter en intravenøs injeksjon av hydrokortisonnatriumsuksinat kommer det tydelige, påviselige effekter i løpet av én time, og disse vedvarer i en variabel periode.

Glukokortikoider forårsaker store og varierte metabolske effekter. I tillegg kan de endre kroppens immunrespons på ulike stimuli.

Den relative potensen for metylprednisolonnatriumsuksinat og hydrokortisonnatriumsuksinat, angitt ved reduksjon av eosinofiltallet etter intravenøs administrering, er fem til en. Dette samsvarer med den relative perorale potensen for metylprednisolon og hydrokortison.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til hydrokortison hos friske mannlige forsøkspersoner viste ikke-lineær kinetikk da en enkelt intravenøs dose av hydrokortisonnatriumsuksinat høyere enn 20 mg ble administrert, og de tilsvarende farmakokinetiske parametrene til hydrokortison er angitt i tabell 2.

Tabell 2 – Gjennomsnittlige (SD) farmakokinetiske parametre for hydrokortison etter intravenøse enkeltdoser

	Friske menn (21-29 år; N = 6)			
Dose (mg)	5	10	20	40
Total eksponering ($AUC_{0-\infty}$; ng·h/ml)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Clearance (CL; ml/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Distribusjonsvolum ved steady state (V_{dss} ; l)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)
Halveringstid ($t_{1/2}$; hr)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)

$AUC_{0-\infty}$ = Areal under kurven fra tid null til uendelig.

Absorpsjon

Etter administrasjon av 5, 10, 20 og 40 mg intravenøse enkeltdoser av hydrokortisonnatriumsuksinat hos friske menn var gjennomsnittlige maksimalverdier oppnådd 10 minutter etter dosering, på hhv. 312, 573, 1095 og 1854 ng/ml. Hydrokortisonnatriumsuksinat absorberes raskt når det gis intramuskulært.

Distribusjon

Hydrokortison har omfattende distribusjon til vev, krysser blod-hjerne-barrieren og utskilles i morsmelk. Distribusjonsvolumet ved «steady state» for hydrokortison varierte fra ca. 20 til 40 l (tabell 2). Hydrokortison binder seg til glykoproteinet transkortin (dvs. kortikosteroidbindende globulin) og albumin. Plasmaproteinbindingen av hydrokortison hos mennesker er ca. 92 %.

Metabolisme

Hydrokortison (dvs. kortisol) metaboliseres av 11beta-HSD2 til kortison og videre til dihydrokortison og tetrahydrokortison. Andre metabolitter inkluderer dihydrokortisol, 5alfa-dihydrokortisol, tetrahydrokortisol og 5alfa-tetrahydrokortisol. Kortison kan omdannes til kortisol gjennom 11beta-hydroksysteroiddehydrogenase type 1 (11beta-HSD1).

Hydrokortison metaboliseres også av CYP3A4 til 6beta-hydroksykortisol (6beta-OHF), og 6beta-OHF varierte fra 2,8 % til 31,7 % blant alle metabolittene som ble produsert, og viste stor variasjon fra person til person.

Eliminasjon

Utskillelsen av den administrerte dosen er nesten fullstendig innen 12 timer. Når hydrokortisonnatriumsuksinat administreres intramuskulært, blir det skilt ut i et mønster som ligner det som observeres etter en intravenøs injeksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenese:

Hydrokortison økte ikke tumorforekomster hos hann- eller hunnrotter i en 2-årig karsinogenisitetstudie.

Mutagenese:

Kortikosteroider, er gjennomgående negative i bakterielle mutagenisitsanalyser. Hydrokortison og deksametason induerte kromosomavvik i humane lymfocytter *in vitro* og hos mus *in vivo*.

Fludrokortison (9alfa-fluorhydrokortison, som ligner strukturmessig på hydrokortison) induerte ikke kromosomavvik i humane lymfocytter.

Reproduksjonstoksisitet:

Kortikosteroider er vist å gi redusert fertilitet ved administrering til rotter. Parring av ubehandlede hunnrotter med hannrotter gitt gjentatte, daglige subkutane doser med kortikosteron i 6 uker resulterte i redusert antall kopulasjonsplugger, implantasjoner og levende fostre, noe som kan ha vært sekundært til atrofisk effekt på aksessoriske organer som prostata og seminalvesikler.

Kortikosteroider er vist å være teratogene i flere arter ved doser tilsvarende human dose. I reproduksjonsstudier på dyr er hydrokortison og andre glukokortikoider vist å øke forekomsten av misdannelser (ganespalte, skjelettmisdannelser), embryo-føtal død og intrauterin veksthemming. Så langt er det imidlertid ikke holdepunkter for at kortikosteroider er teratogene ved human bruk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Solu-Cortef 100 mg:

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfat, tørket
Natriumhydroksid (til pH justering)
Vann til injeksjonsvæsker ad 2 ml

Solu-Cortef 250 mg:

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfat, tørket
Natriumhydroksid (til pH justering)
Vann til injeksjonsvæsker ad 2 ml

6.2 Uforlikeligheter

Se pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Solu-Cortef 100 mg: 3 år.

Solu-Cortef 250 mg: 5 år.

Ferdigblandet oppløsning er holdbar i 24 timer ved høyst 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C før tilberedning.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Solu-Cortef 100 mg og 250 mg består av et tokammerhetteglass (Act-O-Vial):

Glass type 1, med plugg og propp av butylgummi og plasthette.

Solu-Cortef 100 mg: 1 sett, 5 sett, 25 sett.

Solu-Cortef 250 mg: 1 sett.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning for Act-O-Vial:

1. Trykk ned plasthetten hardt fra oversiden slik at oppløsningsvæsken renner ned i nedre del av hetteglasset.
2. Rist flasken til innholdet er oppløst.
3. Ta bort den lille delen av plasthetten som dekker gummiproppen. Desinfiser gummiproppen.

Merk: Trinn 1–3 må fullføres før du fortsetter.

4. Stikk nålen inn vinkelrett mot midten av gummiproppen til nålespissen syns. Vend pakningen og trekk opp ønsket dose.

Solu-Cortef kan administreres sammen med de vanligste infusjonsoppløsninger med følgende blandingsforhold:

Solu-Cortef 100 mg-oppløsningen: kan blandes med 100-1000 ml glukose 50 mg/ml (eller natrium-klorid 9 mg/ml hvis pasienten ikke skal ha natriumrestriksjon).

Solu-Cortef 250 mg-oppløsningen: kan blandes med 250 - 1000 ml glukose 50 mg/ml (eller natrium-klorid 9 mg/ml hvis pasienten ikke skal ha natriumrestriksjon).

Når oppløsningene blandes som beskrevet over, varierer oppløsningenes *pH* mellom 7 og 8. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

100 mg: 4532

250 mg: 05-3196

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

100 mg: 21. desember 1962

250 mg: 12. august 1967

Dato for siste fornyelse:

100 mg: 20. november 2009

250 mg: 20. november 2009

10. OPPDATERINGSDATO

21.09.2023