

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hydrocortisone Activase 20 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 20 mg hydrokortisonia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 181,6 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, ovaalinmuotoinen tabletti, jonka pituus on noin 10,8 mm ja leveys 7,0 mm, ja jossa on kaiverrus ”HC 20” toisella puolella ja jakouurre keskellä tablettia toisella puolella.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin puolikkaisiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

Lisämunuaisen vajaatoiminnan korvaushoito aikuisilla ja alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

### 4.2. Annostus ja antotapa

#### Annostus

Annosta on säädettävä yksilöllisesti potilaan hoitovasteen mukaan. Käytettävän annoksen on oltava mahdollisimman pieni.

Normaalin kortisolin erityksen vuorokausirytmien simuloimiseksi ensimmäisen aamulla otettavan annoksen on oltava suurempi kuin muut annokset.

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti annoksen muuttamista edellyttävien merkkien varalta, mukaan lukien muutokset kliinisessä tilassa, jotka johtuvat sairauden remissiosta tai pahenemisesta, yksilöllisestä lääkevasteesta ja stressin (esim. leikkaus, infektio, trauma) vaikutuksesta. Stressin aikana annosta voi olla tarpeen suurentaa tilapäisesti.

Jos lääkkeen käyttö on tarkoitus lopettaa useamman kuin muutaman hoitovuorokauden jälkeen, se on lopetettava asteittain hypoadrenalismin välttämiseksi (ks. kohta 4.4).

### *Aikuiset*

Suosittelava annos on yleensä 15–30 mg vuorokaudessa, tyypillisesti kahtena tai kolmena päivittäisenä annoksena otettuna. Tätä pienempi annos voi riittää potilaille, joilla on jonkin verran jäljellä luontaista kortisolin tuotantoa.

### *Leikkausta edeltävästi, vakavan trauman tai sairauden aikana potilailla, joilla on tunnettu lisämunuaisen vajaatoiminta tai epävarma lisämunuaisreservi*

Anestesia lääkärielle on kerrottava ennen leikkausta, jos potilas käyttää tällä hetkellä kortikosteroideja tai on aiemmin käyttänyt kortikosteroideja.

Vähemmän vaikea-asteisissa tilanteissa, joissa ei tarvita hydrokortisonin parenteraalista antoa, esimerkiksi matalan asteen infektioissa, kohtalaisessa mistä tahansa etiologiasta johtuvassa kuumeessa ja stressaavissa tilanteissa kuten pienissä kirurgisissa toimenpiteissä, on tiedostettava hyvin akuutin lisämunuaisen vajaatoiminnan kehittymisen riski. Tällöin on suurennettava normaalin korvaushoidon annosta tilapäisesti. Hydrokortisonin päivittäistä kokonaisuannosta on suurennettava kaksin- tai kolminkertaistamalla tavanomainen annos. Kun sairausjakso on ohi, potilas voi palata normaaliin hydrokortisonin korvaushoitoannokseen.

Vaikea-asteisissa tilanteissa annosta on suurennettava välittömästi ja suun kautta otettava hydrokortisoni on korvattava parenteraalisella hoidolla. Hydrokortisonin parenteraalinen anto on perusteltua ohimenevien sairausjaksojen aikana kuten vaikea-asteisissa infektioissa, etenkin gastroenteriitin tapauksessa johon liittyy oksentelua ja/tai ripulia, mistä tahansa etiologiasta johtuvan korkean kuumeen tai voimakkaan fyysisen kuormituksen aikana, kuten esimerkiksi vakavien onnettomuuksien ja yleisanestesiassa tehtävien leikkauksien aikana. Kun parenteraalisen hydrokortisonin käyttö on tarpeen, potilasta on hoidettava kehittyvän Addisonin kriisin varalta laitoksessa, jossa on elvytystilat.

### *Erityiset potilasryhmät*

#### *Pediatriset potilaat*

Suosittelut hydrokortisonin korvaushoitoannokset ovat 8–10 mg/m<sup>2</sup>/vrk potilaille, joilla on pelkkä lisämunuaisen vajaatoiminta, ja 10–15 mg/m<sup>2</sup>/vrk potilaille, joilla on synnynnäinen lisämunuaisen liikakasvu. Vuorokausiannos jaetaan tyypillisesti kolmeen tai neljään annokseen.

Tätä pienempi annos voi riittää potilaille, joilla on jonkin verran jäljellä luontaista kortisolin tuotantoa.

Lääkemuodon sopiva vahvuus on valittava määrätyn annoksen perusteella. Sopiva lääkekuoto on valittava lapsen nielemiskyvyn ja lääkekuotojen saatavuuden perusteella. Potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja, on saatavilla muita mahdollisesti paremmin sopivia lääkekuotoja.

#### *Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)*

Iäkkäiden potilaiden hoito, erityisesti jos se on pitkäkestoista, on suunniteltava huomioiden kortikosteroidien yleisten haittavaikutusten vakavammat seuraukset iäkkäille ihmisille, etenkin osteoporoosi, diabetes, korkea verenpaine, infektioalttius ja ihon ohentuminen. Ikään liittyvän matalan painon tapauksessa on suositeltavaa seurata hoitovastetta, koska annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, hoitovasteen seuranta on suositeltavaa ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Ks. kohta 5.2.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Vaikea-asteisen maksan vajaatoiminnan tapauksessa maksan funktionaalinen massa ja siten hydrokortisonin metaboloitokapasiteetti vähenee. Näin ollen potilaan hoitovasteen seuranta on suositeltavaa ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Ks. kohta 5.2.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3. Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Addisonin kriisi

Akuutti lisämunuaisten vajaatoiminta voi kehittyä potilaille, joilla tiedetään olevan lisämunuaisten vajaatoimintaa ja jotka käyttävät riittämättömiä vuorokausiannoksia, tai tilanteissa, joissa kortisonin tarve on lisääntynyt. Potilaille on tämän vuoksi kerrottava akuutin lisämunuaisten vajaatoiminnan ja Addisonin kriisin merkit ja oireet ja heitä on ohjeistettava hakeutumaan niiden ilmetessä välittömästi lääkärinhoitoon. Äkillinen hydrokortisonihoidon keskeyttäminen voi laukaista Addisonin kriisin ja johtaa kuolemaan.

Jos potilas oksentelee tai on akuutisti huonovointinen, parenteraalinen hydrokortisonihoito on aloitettava viipymättä. Potilas ja yksi tai useampi vastuullinen perheenjäsen tai kotitaloudessa oleva henkilö on opastettava parenteraalisen hydrokortisonihoidon antamiseen hätätilanteessa.

Addisonin kriisin aikana parenteraalinen, mieluiten laskimonsisäinen hydrokortisonin anto suurilla annoksilla, yhdessä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -infusionesteen kanssa on toteutettava tämänhetkisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Lääkkeen aikaansaama toissijainen lisämunuaisten vajaatoiminta voi johtua liian nopeasta kortikosteroidien käytön lopettamisesta. Se voidaan minimoida vähentämällä annostusta asteittain. Tämäntyyppinen suhteellinen vajaatoiminta voi jatkua kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Tämän vuoksi, jos tämän ajanjakson aikana ilmenee stressitilanne, kortikosteroidihoito on otettava uudelleen käyttöön. Jos potilas saa jo steroideja, annostusta voi olla tarpeen suurentaa.

Pitkäkestoisen hoidon jälkeen kortikosteroidien käytön lopettaminen voi aiheuttaa oireita kuten kuumetta, lihaskipua, nivelkipua ja huonovointisuutta. Tätä voi ilmetä potilaalla, vaikka hänellä ei olisi lisämunuaisten vajaatoiminnan merkkejä.

#### Infektiot ja immunisaatio

Kortikosteroidien korvaushoito munuaisten vajaatoimintaa sairastaville henkilöille ei aiheuta immunosuppressiota. Näin ollen eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antaminen ei ole

vasta-aiheista.

Infektion ei pitäisi olla todennäköinen hydrokortisonin korvaushoitoannoksella. Kaikkia infektioita on kuitenkin hoidettava vakavina ja steroidihoidon stressiannostus on aloitettava varhain (ks. kohta 4.2). Lisämunaaisen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on riskinä hengenvaarallinen Addisonin kriisi infektion aikana, joten kliiniseen infektiöepäilyyn on suhtauduttava erittäin vakavasti ja erikoislääkärin hoitoon on hakeuduttava varhaisvaiheessa.

### Kortikosteroidikorvauksen haittavaikutukset

Useimmat kortikosteroidien haittavaikutukset liittyvät annokseen ja altistuksen keston. Haittavaikutukset ovat näin ollen epätodennäköisempiä, kun kortikosteroideja käytetään korvaushoitoa. Kaikilla potilailla, joille tulee haittatapahtumia, on harkittava ali- ja/tai yliannostuksen mahdollisuutta. Lääkettä määräävää lääkärinä kehoitetaan selvittämään haittavaikutusten syy ja suurennettava tai pienennettävä annosta.

Suuret (suprafysiologiset) hydrokortisonin annokset voivat aiheuttaa verenpaineen nousua, suolojen ja veden retentiota ja kaliumin erittymisen lisääntymistä. Pitkäkestoinen hoito suuremmilla kuin fysiologisilla hydrokortisonin annoksilla voi johtaa Cushingin oireyhtymää muistuttaviin kliinisiin piirteisiin: rasvan kertymiseen, vatsan alueen lihavuuteen, hypertensioon ja diabetekseen, ja se voi näin ollen johtaa kardiovaskulaarisen sairastavuuden ja kuolleisuuden riskin lisääntymiseen.

Potilasta on varoitettava diabeteksen merkkien varalta ja tarpeesta hakeutua lääkärinhoitoon, jos niitä ilmenee. Kaikki glukokortikoidit lisäävät kalsiumin erittymistä ja vähentävät luun uudelleenmuodostumisen nopeutta. Pitkäkestoinen glukokortikoidikorvaushoito voi näin ollen vähentää luuston mineraalitiheyttä (ks. kohta 4.8). Pienintä sopivaa potilaan hoitovasteen mukaista steroidin annosta on käytettävä.

Potilasta ja/tai hänestä huolehtivia henkilöitä on varoitettava siitä, että mahdollisesti vaikeasteisia psyykkisiä reaktioita (euforia, mania, psykoosi johon liittyy aistiharhoja ja delirium) on havaittu aikuispotilailla, jotka käyttävät hydrokortisonin korvaushoitoannoksia (ks. kohta 4.8). Oireita ilmenee tyypillisesti muutaman päivän tai viikon sisällä hoidon aloittamisesta. Riskit voivat olla suurempia suuremmilla annoksilla/systeemisellä altistuksella (ks. myös kohta 4.5), vaikkakaan annostasot eivät mahdollista reaktioiden alkamisen, tyypin, vaikeusasteen tai keston ennustamista. Useimmat reaktiot häviävät joko annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen, mutta oireenmukainen hoito voi silti olla tarpeen. Potilasta/hänestä huolehtivia henkilöitä on kehoitettava hakeutumaan lääkäriin, jos huolestuttavia psyykkisiä oireita kehittyvät, etenkin jos epäillään masentunutta mielialaa tai itsetuhoisia ajatuksia. Potilaalle/hänestä huolehtiville henkilöille on myös kerrottava mahdollisista psyykkisistä häiriöistä, joita voi ilmetä joko systeemisten steroidien annoksen asteittaisen pienentämisen/lopettamisen aikana tai välittömästi sen jälkeen. Näitä reaktioita on tosin raportoitu epäsäännöllisesti.

Kortikosteroidit voivat aiheuttaa kasvun hidastumista lapsuudessa ja nuoruudessa. Tämä saattaa olla kumoutuvaa. Hoito on rajoitettava minimiannokseen, joka tarvitaan toivottavan kliinisen vasteen saavuttamiseen. Mikäli annoksen pienentäminen on mahdollista, pienentäminen on tehtävä asteittain. Liiallinen painonnousu yhdessä pituuskasvun hidastumisen tai muiden oireiden tai Cushingin oireyhtymän merkkien kanssa viittaa liialliseen glukokortikoidikorvaushoitoon. Lasten pituuskasvua, verenpainetta ja yleistä hyvinvointia on arvioitava tiheästi.

Harvinaisia anafylaktoidisia reaktioita on ilmennyt kortikosteroidihoitoa saavilla potilailla, etenkin jos potilaalla on ollut aiemmin todettuja lääkeallergioita (ks. kohta 4.8).

#### Näköhäiriöt

Näköhäiriöitä voidaan raportoida systeemisen ja paikallisen kortikosteroidien käytön yhteydessä. Jos potilaalle kehittyä oireita kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilaan lähettämistä silmälääkärille on harkittava. Silmälääkäri voi arvioida mahdollisia syitä, joita voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSCR), joita on raportoitu systeemisen ja paikallisen kortikosteroidien käytön jälkeen.

#### Kilpirauhasen toiminta

Lisämunuaisen vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava kilpirauhasen toimintahäiriön varalta, koska sekä kilpirauhasen vajaatoiminta että kilpirauhasen liikatoiminta voivat vaikuttaa merkittävästi annetun hydrokortisonin altistukseen.

#### Mineralokortikoidikorvaushoito

Primaarisen lisämunuaisen vajaatoiminnan hoidossa kannattaa usein käyttää lisähoitona mineralokortikoideja.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) metaboli hydrokortisonia. CYP3A4:n estäjinä tai induktoreina toimivien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi näin ollen johtaa ei-toivottuihin hydrokortisonin pitoisuuksien vaihteluihin seerumissa, joihin liittyy haittavaikutusten, etenkin Addisonin kriisin, riski. Annoksen muuttaminen on todennäköisesti tarpeen näitä lääkevalmisteita käytettäessä ja potilasta on seurattava tarkoin.

CYP3A4:n induktoreina toimivia lääkevalmisteita, joiden käyttö edellyttää mahdollisesti hydrokortisonin annoksen suurentamista, ovat mm. seuraavat:

- antikonvulsantit: fenytoiini, karbamatsepiini ja okskarbatsepiini
- antibiootit: rifampisiini ja rifabutiini
- barbituraatit, mukaan lukien fenobarbitaali ja primidoni
- antiretroviraaliset lääkevalmisteet: efavirensi ja nevirapiini
- rohdosvalmisteet, kuten mäkikuisma.

CYP3A4:n estäjinä toimivia lääkevalmisteita/aineita, joiden käyttö edellyttää mahdollisesti hydrokortisonin annoksen pienentämistä, ovat mm. seuraavat:

- sienilääkkeet: itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli
- antibiootit: erytromysiini ja klaritromysiini
- antiretroviraaliset lääkevalmisteet: ritonaviiri
- greippimehu
- lakritsi.

Samanaikaisen hoidon CYP3A:n estäjien kanssa, mukaan lukien kobisistaattia sisältävät

valmisteet, odotetaan lisäävän systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tätä yhdistelmää on väitettävä, ellei sen käytön hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidien haittavaikutusten riski. Tässä tapauksessa potilasta on seurattava systeemisten kortikosteroidien vaikutusten varalta.

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Protrombiiniaika on tarkistettava tiheästi potilailla, jotka saavat kortikosteroideja ja kumariiniantikoagulantteja samanaikaisesti, koska kortikosteroidien on raportoitu muuttavan näiden antikoagulanttien hoitovastetta. Tutkimuksissa on havaittu, että kortikosteroidit vaikuttavat yleensä voimistamalla antikoagulaatiovastetta kumariineille.

Kun kortikosteroideja annetaan samanaikaisesti kaliumia poistavien diureettien kanssa, potilasta on tarkkailtava huolellisesti hypokalemian kehittymisen varalta.

Lisäksi kortikosteroidit voivat vaikuttaa bakteeri-infektion nitrosinitetratsolimääritykseen ja tuottaa vääriä negatiivisia tuloksia.

Asetyyლისისილიჰაპოა on käytettävä varoen yhdessä kortikosteroidien kanssa hypoprotrombinemian tapauksessa. Kun kortikosteroideja annetaan yhdessä asetyyლისისილიჰაპონ ja ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden kanssa, tällöin on olemassa suurempi ruoansulatuskanavan verenvuodon ja haavojen riski, vaikkakaan paikalliset ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet eivät yleisesti muodosta yhteisvaikutuksia kortikosteroidien kanssa. Kortikosteroidit lisäävät salisylaattien munuaispuhdistumaa ja steroidihoidon lopettaminen voi johtaa salisylaatti-intoksikaatioon.

Kortikosteroidit toimivat hypoglykeemisten lääkevalmisteiden, mukaan lukien insuliini, toivottavien vaikutusten vastavaikuttajana.

### **4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Hydrocortisone Activase -valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana. Tutkimustiedot eivät viittaa siihen, että hydrokortisonikorvaushoito lisämunuaisen vajaatoiminnasta kärsiville raskaana oleville naisille olisi yhteydessä haitallisiin äitiin ja/tai sikiöön kohdistuviin vaikutuksiin. Hoitamaton raskauden aikainen lisämunuaisen vajaatoiminta on yhteydessä heikkoihin tuloksiin sekä äidin että sikiön osalta. Näin ollen on tärkeää jatkaa hoitoa raskauden aikana.

Hydrokortisonin annosta on seurattava huolellisesti raskauden aikana naisilla, joilla on lisämunuaisen vajaatoiminta. Annoksen säätäminen potilaan yksilöllisen hoitovasteen mukaan on suositeltavaa.

Hydrokortisoni siirtyy istukan läpi. Hydrokortisoni metaboloituu ensisijaisesti istukan 11 $\beta$ HSD2:n kautta inaktiiviseksi kortisoniksi, mikä vähentää sikiön altistusta.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

#### Imetys

Hydrokortisoni erittyy ihmisillä äidinmaitoon. Korvaushoitoa varten käytettävät hydrokortisonin annokset eivät kuitenkaan todennäköisesti vaikuta millään kliinisesti merkittävällä tavalla lapseen. Korvaushoitona käytettävää hydrokortisonia voidaan käyttää imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Lisämunuaisen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on osoitettu olevan vähäisempiä synnytysten määriä, mikä johtuu todennäköisesti taustalla olevasta sairaudesta. Ei ole kuitenkaan olemassa merkkejä siitä, että korvaushoitona käytettävät hydrokortisoniannokset vaikuttaisivat hedelmällisyyteen.

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Hydrocortisone Activase -valmisteeilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8. Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Hydrokortisonia annetaan korvaushoitona, kun pyrkimyksenä on palauttaa normaalit kortisolin pitoisuudet. Haittavaikutusprofiili lisämunuaisen vajaatoiminnan hoidossa ei tämän vuoksi ole vertailukelpoinen muiden häiriöiden kanssa, jotka edellyttävät paljon suurempia suun kautta otettavien tai parenteraalisesti annettavien glukokortikoidien annoksia. Haittavaikutukset lisämunuaisen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita hoidetaan fysiologisilla hydrokortisonin pitoisuuksia, liittyvät pääasiassa yli- tai aliannostukseen (ks. kohta 4.4).

##### Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu tieteellisessä kirjallisuudessa aikuispotilailla muita hydrokortisonilääkevalmisteita käytettäessä, kun niitä on annettu lisämunuaisen vajaatoiminnan korvaushoitona. Näiden haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Esiintyvyys: tuntematon</b>
Psyykkiset häiriöt	Psykoosi, johon liittyy aistiharjoja ja delirium Mania Euforia
Ruoansulatuselimistö	Gastriitti Pahoinvointi
Munuaiset ja virtsatiet	Hypokaleeminen alkaloosi

Tiedetään, että glukokortikoidien käyttö suuremmilla annoksilla ja muihin käyttöaiheisiin kuin lisämunuaisen vajaatoiminnan korvaushoitona voi aiheuttaa seuraavia haittavaikutuksia (esiintyvyys tuntematon):

##### Immuunijärjestelmä

Infektion aktivoituminen (tuberkuloosi, sieni- ja virusinfektiot, mukaan lukien herpes), yliherkkyys

##### Umpieritys

Glukoosi-intoleranssin tai diabetes mellituksen indusoituminen

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Suolojen ja veden retentio joka johtaa turvotukseen, hypertensio, hypokalemia

Psyykkiset häiriöt

Euforia, psykoosi, unettomuus

Silmät

Kohonnut silmänpaine ja kaihi

Ruoansulatuselimistö

Dyspepsia ja olemassaolevan mahahaavan paheneminen

Iho ja ihonalainen kudος

Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, ihon venytysjuovat, mustelmat, akne ja liikakarvaisuus, heikentynyt haavojen paraneminen

Luusto, lihakset ja sidekudos

Osteoporoosi, spontaanit luunmurtumat ja lihasheikkous

Pediatriset potilaat

Hydrokortisonia on käytetty yli 60 vuoden ajan pediatrialle potilaille. Sen turvallisuusprofiili on näillä potilailla samanlainen kuin aikuispotilailla. Aiemmissä aikuisten kohorteissa, joita on hoidettu lapsuusästä asti synnyntäisen lisämunaaisen liikakasvun (CAH) takia, on havaittu luun mineraalitiheyden vähentymistä sekä murtumien ja kasvuvuiveiden esiintyvyyden lisääntymistä (ks. kohta 4.4). On epäselvää, liittyvätkö nämä hydrokortisonihoitoon, jossa käytetään tämänhetkisiä korvaushoitoannoksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9. Yliannostus**

Hydrokortisonin yliannostuksen jälkeisestä akuutista toksisuudesta ja/tai kuolemasta on raportoitu harvoin. Vastalääkettä ei ole saatavilla.

Hoito ei todennäköisesti ole tarpeen kroonisesta myrkytyksestä johtuviin reaktioihin, ellei potilaalla ole sairautta, joka tekisi hänestä epätavallisen alttiin hydrokortisonin epäsuotuisille vaikutuksille. Tässä tapauksessa oireenmukainen hoito on aloitettava tarpeen mukaisesti.



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynaamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät kortikosteroidit, glukokortikoidit. ATC-koodi: H02AB09

Hydrokortisoni on glukokortikoidi. Glukokortikoidit ovat adrenokortikaalisia steroideja, joita on sekä luontaisesti esiintyviä että synteettisiä ja jotka imeytyvät tehokkaasti ruoansulatuskanavasta.

#### Farmakodynaamiikka

Hydrokortisonin uskotaan olevan pääasiallinen lisämunuaiskuoren erittämä kortikosteroidi. Luontaisesti esiintyviä glukokortikoideja (hydrokortisoni ja kortisoni), joilla on myös suoloja pidättäviä ominaisuuksia, käytetään korvaushoitona lisämunuaisten vajaatoiminnan tiloissa. Niitä käytetään myös niiden mahdollisten anti-inflammatoristen vaikutusten takia monien elinjärjestelmien häiriöissä. Glukokortikoidit aiheuttavat voimakkaita ja vaihtelevia metabolisia vaikutuksia. Tämän lisäksi ne modifioivat elimistön immuunivasteita erilaisiin ärsykkeisiin.

### 5.2. Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen/jakautuminen

Hydrokortisoni imeytyy tehokkaasti ruoansulatuskanavasta ja vähintään 90 % lääkkeestä sitoutuu kumoutuvasti proteiineihin.

Sitoutumisesta vastaa kaksi proteiinifraktiota. Toinen niistä, kortikosteroidia sitova globuliini, on glykoproteiini. Toinen fraktio on albumiini.

#### Biotransformaatio

Hydrokortisoni eliminoituu täydellisesti 11 $\beta$ HSD:n tyyppin 1 ja tyyppin 2 entsyymien sekä CYP3A4:n toteuttaman metabolian kautta maksassa ja perifeerisissä kudoksissa hydrogenoituihin ja hajooneisiin muotoihin kuten tetrahydrokortisoniksi ja tetrahydrokortisoliksi.

#### Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät virtsaan, pääasiassa konjugoituneina glukuronideina, yhdessä hyvin pienen muuttumattoman hydrokortisonin määrän kanssa. Hydrokortisonin terminaalinen puoliintumisaika on noin 1,5 tuntia.

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Pieni määrä kortisolia erittyy virtsaan muuttumattomana (0,5 % päivittäisestä tuotannosta). Tämä tarkoittaa sitä, että kortisoli eliminoituu täysin metabolian kautta. Koska vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta voi vaikuttaa lääkevalmisteisiin, jotka eliminoituvat täysin metabolian kautta, annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista. Hydrokortisonia

koskevan tutkimuskirjallisuuden tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievän tai kohtalaisen maksan vajaatoiminnan tapauksessa. Vaikea-asteisen maksan vajaatoiminnan tapauksessa maksan funktionaalinen massa ja siten hydrokortisonin metaboliintikapasiteetti vähenee. Tämä voi edellyttää annoksen yksilöllistämistä.

#### *Pediatriset potilaat*

Farmakokinetiikkaa koskevia tietoja ei ole saatavilla lapsista eikä nuorista.

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että prenataalin altistus hyvin suurille glukokortikoidien annoksille voi aiheuttaa epämuodostumia (suulakihalkio, luuston epämuodostumat). Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on myös havaittu, että prenataalin altistus hyvin suurille glukokortikoidien annoksille (jotka ovat kuitenkin pienempiä kuin teratogeeniset annokset) voi olla yhteydessä kohdunsisäiseen kasvuviveeseen, aikuisiän sydän- ja verisuonitauteihin ja pysyviin muutoksiin glukokortikoidireseptorien tiheydessä, neurotransmitterien vaihtuvuudessa ja käyttäytymisessä.

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Maissitärkkelys

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3. Kestoaika**

Läpipainopakkaus: 5 vuotta  
HDPE-pakkaus: 3 vuotta

### **6.4. Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

PVC/alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää 30 tai 100 tablettia per kartonkikotelo.

HDPE-pakkaus, jossa on HDPE-korkki (30 tablettia).

HDPE-pakkaus, jossa on HDPE-korkki (100 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Activase Pharmaceuticals Ltd,  
11 Boumpoulinas,  
1060 Nicosia, Cypem.

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

36601

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.10.2019

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.12.2023

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Hydrocortisone Activase 20 mg tablett

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje tablett innehåller 20 mg hydrokortison.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 181,6 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Tablett.

Vit, oval tablett cirka 10,8 mm lång och 7,0 mm bred, präglad med "HC20" på ena sidan och med en brytskåra i mitten på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1. Terapeutiska indikationer**

Ersättningsbehandling vid binjurebarksinsufficiens hos vuxna, barn och ungdomar yngre än 18 år.

#### **4.2. Dosering och administreringsätt**

Dosering

Dosen måste anpassas individuellt efter patientens svar på behandlingen. Lägsta möjliga dos ska användas.

För att simulera kortisolutsöndringens naturliga dygnsrytm ska den första dosen på morgonen vara högre än de övriga doserna.

Patienterna ska övervakas noga för att upptäcka tecken som kan tyda på att dosen behöver justeras, t.ex. förändring av klinisk status till följd av sjukdomsremission eller exacerbation, individens mottaglighet för läkemedlet samt inverkan av stressfaktorer (t.ex. operation, infektion eller trauma). Vid stress kan dosen behöva höjas tillfälligt.

Om läkemedlet ska sättas ut efter mer än några få dagars behandling, ska det ske gradvis för att undvika binjurebarksvikt (se avsnitt 4.4).

#### *Vuxna*

En dosering med 15-30 mg dagligen fördelat på två till tre doser per dag rekommenderas vanligen. Hos patienter med viss återstående endogen kortisolproduktion kan en lägre dos räcka.

#### *Preoperativt, vid allvarligt trauma eller allvarlig sjukdom hos patient med känd binjurebarksinsufficiens eller osäker reserv av binjurebarkshormoner*

Narkosläkaren måste före en operation informeras om huruvida patienten tar eller tidigare har tagit kortikosteroider.

I mindre allvarliga situationer som inte kräver parenteral administrering av hydrokortison, t.ex. vid lågradiga infektioner, måttlig feber oavsett orsak, samt påfrestande situationer som mindre operationer, måste man vara mycket uppmärksam på risken för akut binjurebarksinsufficiens. Den normala orala dosen av ersättningsbehandlingen ska ökas tillfälligt, vilket innebär att den vanliga totala dagliga dosen hydrokortison ska fördubblas eller tredubblas. När den tillstötande sjukdomen gått över kan patienten åter få hydrokortison i normal ersättningsdos.

I svåra fall behövs omedelbar dosökning och den perorala administreringen av hydrokortison måste bytas ut mot parenteral behandling. Parenteral administrering av hydrokortison är motiverat vid övergående sjukdomsepisoder såsom svåra infektioner, särskilt gastroenterit med kräkningar och/eller diarré, hög feber oavsett orsak eller stark fysisk stress, t.ex. svåra olyckor och operationer under narkos. Om parenteralt hydrokortison måste ges ska patienten behandlas på en inrättning där återupplivningsutrustning finns tillgänglig i händelse av binjurekris (akut binjurebarksinsufficiens).

#### *Särskilda populationer*

##### *Pediatrik population*

Rekommenderad hydrokortisondos vid ersättningsbehandling är 8-10 mg/m<sup>2</sup>/dag till patienter med enbart binjurebarksinsufficiens och 10-15 mg/m<sup>2</sup>/dag till patienter med kongenital binjurebarkshyperplasi (CAH), vanligen uppdelat på tre eller fyra doser.

Hos patienter med viss återstående endogen kortisolproduktion kan en lägre dos vara tillräcklig.

Lämplig beredningsstyrka väljs baserat på den ordinerade dosen och lämplig beredning väljs baserat på barnets kapacitet att svälja och de beredningar som finns att tillgå. För patienter som inte kan svälja tabletter, finns andra läkemedelsformer tillgängliga som kan vara lämpligare att använda.

##### *Äldre (65 år och äldre)*

Behandling av äldre patienter, särskilt långvarig sådan, ska planeras med de allvarliga konsekvenser i åtanke, som vanliga biverkningar av kortikosteroider kan ge hos äldre. Detta gäller i synnerhet benskörhet, diabetes, högt blodtryck, mottaglighet för infektioner och förtunnad hud. Vid åldersrelaterad låg kroppsvikt rekommenderas övervakning av det kliniska svaret, och dosjustering kan behövas.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrig till måttlig nedsättning av njurfunktionen. Hos patienter med svår nedsättning av njurfunktionen rekommenderas övervakning av det kliniska svaret och dosjustering kan behövas. Se avsnitt 5.2.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrig till måttlig nedsättning av leverfunktionen. Vid svår nedsättning av leverfunktionen minskar den funktionella levermassan och därmed kapaciteten att metabolisera hydrokortison. Därför rekommenderas övervakning av det kliniska svaret och dosjustering kan behövas. Se avsnitt 5.2.

#### Administreringssätt

Oral användning.

### **4.3. Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av de hjälpämnen som listas i avsnitt 6.1.

### **4.4. Varningar och försiktighet**

#### Akut binjurebarksinsufficiens

Akut binjurebarksinsufficiens kan utvecklas hos patienter med känd binjurebarksinsufficiens som får otillräckliga dagliga doser eller i situationer med ökat kortisolbehov. Patienterna ska därför informeras om tecken och symtom på akut binjurebarksvikt och binjurekris och uppmanas att omedelbart uppsöka läkarvård. Plötsligt avbrott i behandlingen med hydrokortison kan leda till akut binjurebarksinsufficiens och dödsfall.

När en patient kräks eller blir akut sjuk, ska parenteral hydrokortisonbehandling ges utan dröjsmål. Patienten och en eller flera ansvariga familjemedlemmar ska få utbildning i parenteral administrering i händelse av en akutsituation.

Under binjurekris ska höga doser av hydrokortison ges parenteralt, företrädesvis intravenöst, tillsammans med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning enligt aktuella behandlingsriktlinjer.

Sekundär binjurebarksinsufficiens orsakad av läkemedelsanvändning kan bli följderna om kortikosteroider sätts ut för snabbt. Risken kan minimeras genom gradvis dosminskning. Denna typ av relativa insufficiens kan kvarstå i flera månader efter att behandlingen avbrutits, varför behandling med kortikosteroider åter ska sättas in om en stressituation skulle uppkomma under denna period. Om patienten redan får steroider, kan dosen behöva ökas.

Efter långdragen behandling, kan utsättning av kortikosteroider orsaka symtom som inkluderar feber, myalgi, artralgi och sjukdomskänsla. Detta kan uppkomma hos patienter även om tecken på binjurebarksinsufficiens saknas.

## Infektioner och vaccinationer

Ersättningsbehandling med kortikosteroider till personer med binjurebarksinsufficiens orsakar inte immunsuppression och är därför inte någon kontraindikation för administrering av levande vacciner.

Sannolikheten för infektion vid ersättningsbehandling med hydrokortison bör inte vara högre, men alla infektioner ska tas på allvar och steroider med stressdosering sätts in tidigt (se avsnitt 4.2). Patienter med binjurebarksinsufficiens löper risk att drabbas av livshotande akut binjurebarksvikt vid en infektion, varför vaksamheten på infektioner ska vara hög och specialistråd sökas tidigt.

## Biverkningar av ersättningsbehandling med kortikosteroider

De flesta biverkningarna av kortikosteroider är relaterade till dosens storlek och behandlingstidens längd. Biverkningar är därför mindre sannolika när kortikosteroider används som ersättningsbehandling. För alla patienter som lider av biverkningar ska under- och/eller överdosering övervägas, och förskrivare bör utreda orsaken till biverkningarna samt öka eller minska dosen.

Höga (suprafysiologiska) doser av hydrokortison kan orsaka förhöjt blodtryck, salt- och vätskeretention och ökad utsöndring av kalium. Långtidsbehandling med högre än fysiologiska doser av hydrokortison kan leda till kliniska symtom som liknar dem vid Cushings syndrom, med ökad fetma, bukfetma, hypertoni och diabetes, och kan därmed leda till ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och mortalitet

Patienterna ska informeras om tecken på diabetes och om att de måste söka läkarhjälp om dessa tecken uppstår. Alla glukokortikoider ökar kalciumutsöndringen och minskar benomsättningen. Långvarig ersättningsbehandling med glukokortikoider kan därför reducera bentätheten (se avsnitt 4.8). Den lägsta steroiddos som ger lämplig respons hos den enskilda patienten ska användas.

Patienterna och/eller deras vårdare ska informeras om de potentiellt allvarliga psykiatriska biverkningarna eufori, mani, psykos med hallucinationer och delirium som har setts hos vuxna patienter vid ersättningsbehandling med hydrokortison (se avsnitt 4.8). Symtomen uppstår vanligtvis inom några få dagar eller veckor efter behandlingsstarten. Risken kan vara högre vid höga doser/systemisk exponering (se även avsnitt 4.5), även om dosnivån inte gör det möjligt att förutsäga reaktionens debut, typ, svårighetsgrad eller varaktighet. De flesta biverkningar går tillbaka antingen efter att dosen reducerats eller behandlingen satts ut, men specifik behandling kan behövas. Patienter/vårdare ska uppmanas att söka vård om oroväckande psykologiska symtom utvecklas, särskilt om depression eller självmordstankar misstänks. Patienter/vårdare ska även vara uppmärksamma på möjliga psykiska störningar som kan uppträda antingen under eller omedelbart efter en stegvis dosreducering/utsättning av systemiska steroider, även om dessa reaktioner är sällsynta.

Kortikosteroider kan orsaka tillväxthämning hos barn och ungdomar, något som kan vara irreversibelt. Behandlingen ska begränsas till lägsta möjliga dos för att nå önskat kliniskt svar, och när dosminskning är möjlig ska den ske stegvis. Kraftig viktökning med minskad längdtillväxt eller andra symtom eller tecken på Cushings syndrom tyder på för höga doser av glukokortikoidersättning. Barn måste genomgå täta kontroller av tillväxt, blodtryck och allmänt

välbefinnande.

Sällsynta fall av anafylaktoida reaktioner har inträffat hos patienter som får kortikosteroider, särskilt hos patienter som tidigare haft allergiska reaktioner mot läkemedel (se avsnitt 4.8).

#### Synrubbning

Synrubbning kan förekomma vid systemisk och lokal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom som dimsyn eller andra synrubbningar ska remiss till oftalmolog övervägas för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati, som har rapporterats efter användning av systemiska och lokala kortikosteroider.

#### Sköldkörtelfunktion

Patienter med binjurebarksinsufficiens ska övervakas med avseende på sköldkörteldysfunktion eftersom både hypotyreoidism och hypertyreoidism kan påverka exponeringen av administrerat hydrokortison påtagligt.

#### Mineralkortikoidersättning

Behandling av primär binjurebarksinsufficiens motiverar ofta tillägg av en mineralkortikoid.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Farmakokinetiska interaktioner

Hydrokortison metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar eller inducerar CYP3A4 kan därför leda till oönskade förändringar av hydrokortisonkoncentrationen i serum med risk för negativa reaktioner, särskilt akut binjurebarksinsufficiens. När sådana läkemedel används kan dosjusteringar förväntas och patienterna ska övervakas noga.

Läkemedel som inducerar CYP3A4 och eventuellt kräver högre dos hydrokortison är bland annat följande:

- antiepileptika: fenytoin, karbamazepin och oxkarbazepin
- antibiotika: rifampicin och rifabutin
- barbiturater som fenobarbital och primidon
- antiretrovirala läkemedel: efavirenz och nevirapin
- växtbaserade läkemedel, exempelvis johannesört

Läkemedel/substanser som hämmar CYP3A4 och eventuellt kräver lägre dos hydrokortison är bland annat följande:

- antimykotika: itraconazol, posakonazol och vorikonazol
- antibiotika: erytromycin och claritromycin
- antiretrovirala läkemedel: ritonavir
- grapefruktjuice
- lakrits



Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas om inte nyttan överväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, i vilket fall patienterna ska övervakas för systemiska biverkningar av kortikosteroider.

### Farmakodynamiska interaktioner

Protrombintiden ska kontrolleras ofta hos patienter som får kortikosteroider och kumarinantikoagulantia samtidigt på grund av rapporter om förändrat svar på dessa antikoagulantia. Studier har visat att den effekt som vanligen uppkommer vid tillägg av kortikosteroider är potentiering av antikoagulationssvaret på kumariner.

När kortikosteroider administreras samtidigt med kaliumreducerande diuretika ska patienterna observeras noggrant för utveckling av hypokalemi.

Dessutom kan kortikosteroider påverka nitroblått tetrazolium-testet för bakteriell infektion och ge falska negativa resultat.

Acetylsalicylsyra ska användas med försiktighet tillsammans med kortikosteroider vid hypoprotrombinemi. Det finns en ökad risk för gastrointestinal blödning och ulceration när kortikosteroider ges med acetylsalicylsyra och NSAID-läkemedel, även om topikala NSAID-läkemedel generellt inte interagerar med kortikosteroider. Njurclearance av salicylater är förhöjd vid behandling med kortikosteroider och steroidutsättning kan leda till salicylatförgiftning.

De önskade effekterna av hypoglykemiska läkemedel såsom insulin motverkas av kortikosteroider.

## **4.6. Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Hydrocortison Activase kan användas under graviditet. Det finns inget som tyder på att ersättningsbehandling med hydrokortison hos gravida kvinnor med binjurebarksinsufficiens har negativa effekter på mor och/eller foster. Obehandlad binjurebarksinsufficiens under graviditet har negativa effekter på både mor och foster. Därför är det viktigt att fortsätta behandlingen under graviditet.

Hydrokortison dosen ska övervakas noga under graviditet hos kvinnor med binjurebarksinsufficiens. Individuell anpassning av dosen efter det kliniska svaret rekommenderas.

Hydrokortison passerar över placenta. Hydrokortison metaboliseras företrädesvis av placentalt 11 $\beta$ HSD2 till inaktivt kortison, vilket minskar den fetala exponeringen.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter av kortikosteroider (se avsnitt 5.3).

### Amning

Hydrokortison utsöndras i bröstmjölk. Det är osannolikt att de hydrokortison doser som används vid ersättningsbehandling har någon kliniskt signifikant inverkan på barnet. Hydrokortison som ersättningsbehandling kan användas under amning.

## Fertilitet

Patienter med binjurebarksinsufficiens har visats ha minskad paritet, vilket sannolikt beror på den underliggande sjukdomen, men det finns ingen indikation på att hydrokortison i de doser som används vid ersättningsbehandlingen påverkar fertiliteten.

### **4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Hydrocortison Activase har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8. Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Hydrokortison ges som ersättningsbehandling i syfte att återställa normala kortisolnivåer. Biverkningsprofilen vid behandling av binjurebarksinsufficiens går därför inte att jämföra med den för andra sjukdomar som kräver mycket högre doser av orala eller parenterala glukokortikoider. Biverkningar hos patienter med binjurebarksinsufficiens som behandlas med fysiologiska nivåer av hydrokortison är huvudsakligen relaterade till över- eller underdosering (se avsnitt 4.4).

#### Tabell över biverkningar

I den vetenskapliga litteraturen har följande biverkningar rapporterats hos vuxna patienter som använt andra hydrokortisonläkemedel när dessa givits som ersättningsbehandling vid binjurebarksinsufficiens, med ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Organsystem enligt MedDRA</b>	<b>Frekvens: ingen känd frekvens</b>
Psykiatriska sjukdomar	Psykos med hallucinationer och delirium Mani Eufori
Magtarmkanalen	Gastrit Illamående
Njur- och urinvägssjukdomar	Hypokalemisk alkalos

Det är känt att användning av glukokortikoider med högre doser och för andra indikationer än ersättningsbehandling för binjurebarksinsufficiens kan leda till följande biverkningar (utan kända frekvenser):

#### Immunsystemsjukdomar

Aktivering av infektion (tuberkulos, svamp- och virusinfektioner inklusive herpes), överkänslighet

#### Endokrina systemet

Induktion av glukosintolerans eller diabetes mellitus

#### Metabolism och nutrition

Natrium- och vätskeretention och ödemtendens, hypertoni, hypokalemi

### Psykiatriska sjukdomar

Eufori, psykos, sömnlöshet

### Ögon

Ökat intraokulärt tryck och katarakt

### Magtarmkanalen

Dyspepsi och försämring av sedan tidigare befintligt magsår

### Sjukdomar i hud och subkutan vävnad

Cushing-liknande symtom, striae, ekkymos, akne, hirsutism, försämrad sårhäkning

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Osteoporos med spontana frakturer och muskelsvaghet

### Pediatrik population

Hydrokortison har använts i mer än 60 år för pediatrika patienter med en säkerhetsprofil som liknar den för vuxna. I historiska kohorter med vuxna som behandlats för CAH sedan barndomen har man konstaterat reducerad bentäthet och ökad frakturfrekvens samt tillväxthämning (se avsnitt 4.4). Det är oklart om detta har samband med hydrokortisonbehandling med gällande behandlingsregimer.

### 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 via:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9. Överdoser**

Rapporter om akut toxicitet och/eller dödsfall efter överdosering av hydrokortison är sällsynta. Det finns ingen antidot.

Behandling är troligen inte indicerad för reaktioner på grund av kronisk förgiftning såvida inte patienten lider av en sjukdom som gör honom/henne ovanligt känslig för negativa effekter av hydrokortison. Symtomatisk behandling ska sättas in efter behov.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1. Farmakodynamiska egenskaper**

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

### Verkningsmekanism

Hydrokortison är en glukokortikoid. Glukokortikoider är binjurebarkssteroider, såväl naturligt förekommande som syntetiska, som snabbt tas upp i kroppen från magtarmkanalen.

### Farmakodynamisk effekt

Hydrokortison antas vara den viktigaste kortikosteroid som utsöndras av binjurebarken. Naturligt förekommande glukokortikoider (hydrokortison och kortison), som även har saltretinerande egenskaper, används som ersättningsbehandling vid brist på binjurebarkshormoner. De används också på grund av sin kraftiga antiinflammatoriska verkan vid sjukdomar i många organsystem. Glukokortikoider har djupgående och varierande metabola effekter. Dessutom modifierar de kroppens immunsvaret på olika stimuli.

## **5.2. Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption/distribution

Hydrokortison absorberas snabbt i magtarmkanalen och 90 % eller mer av läkemedlet binds reversibelt till protein.

Två proteinfraktioner binder hydrokortison. Den ena, kortikosteroidbindande globulin, är ett glykoprotein och den andra är albumin.

### Metabolism

Hydrokortison elimineras fullständigt genom metabolisering av enzymerna 11 $\beta$ HSD typ-1 och typ-2 och CYP3A4 i lever och perifer vävnad till hydrogenerade och nedbrutna former som tetrahydrokortison och tetrahydrokortisol.

### Eliminering

Metaboliterna utsöndras i urinen, huvudsakligen konjugerade som glukuronider, tillsammans med en väldigt liten del oförändrat hydrokortison. Den terminala halveringstiden för hydrokortison är cirka 1,5 timmar.

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

Inga studier har utförts med patienter som har nedsatt njurfunktion. En liten mängd kortisol utsöndras oförändrad i urinen (< 0,5 % av den dagliga produktionen), vilket betyder att kortisol elimineras fullständigt genom metabolisering. Eftersom svårt nedsatt njurfunktion kan påverka läkemedel som elimineras fullständigt via metabolisering, kan dosjustering behövas.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen studier har utförts med patienter som har nedsatt leverfunktion. Uppgifter i litteraturen om hydrokortison stödjer att ingen dosjustering krävs vid lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Vid allvarligt nedsatt leverfunktion minskar den funktionella levermassan och därmed metaboliseringskapaciteten för hydrokortison. Detta kan kräva dosanpassningar.

#### *Pediatrisk population*

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för barn och ungdomar.

## **5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Djurförsök har visat att prenatal exponering för mycket höga doser av glukokortikoider kan orsaka missbildningar (kluven gom, missbildningar av skelettet). Djurstudier har också visat att prenatal exponering för höga doser av glukokortikoider (men lägre än teratogena doser) kan ha samband med ökad risk för intrauterin tillväxthämning, hjärt-kärlsjukdom i vuxen ålder och permanenta förändringar av glukokortikoidreceptorernas täthet, omsättningen av neurotransmittorer och beteende.

I prekliniska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1. Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat  
Majsstärkelse

### **6.2. Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3. Hållbarhet**

Blisterförpackningar: 5 år  
HDPE-behållare: 3 år

### **6.4. Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5. Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackningar av PVC/aluminium som innehåller 30 eller 100 tabletter per kartong.

HDPE-behållare med HDPE-lock (30 st.).  
HDPE-behållare med HDPE-lock (100 st.).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6. Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Activase Pharmaceuticals Ltd

11 Boumpoulinas  
1060 Nicosia, Cypern

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36601

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT  
GODKÄNNANDE**

01.10.2019

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.12.2023