

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hydrokortisoni Tiofarma 1 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Hydrokortisoni Tiofarma 2 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Hydrokortisoni Tiofarma 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Hydrokortisoni Tiofarma 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Hydrokortisoni Tiofarma 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Hydrokortisoni Tiofarma 1 mg kalvopäällysteiset tabletit, yksi tabletti sisältää 1 mg hydrokortisonia.  
Hydrokortisoni Tiofarma 2 mg kalvopäällysteiset tabletit, yksi tabletti sisältää 2 mg hydrokortisonia.  
Hydrokortisoni Tiofarma 5 mg kalvopäällysteiset tabletit, yksi tabletti sisältää 5 mg hydrokortisonia.  
Hydrokortisoni Tiofarma 10 mg kalvopäällysteiset tabletit, yksi tabletti sisältää 10 mg hydrokortisonia.  
Hydrokortisoni Tiofarma 20 mg kalvopäällysteiset tabletit, yksi tabletti sisältää 20 mg hydrokortisonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Hydrokortisoni Tiofarma 1 mg kalvopäällysteiset tabletit, yksi tabletti sisältää 22 mg laktoosimonohydraattia.  
Hydrokortisoni Tiofarma 2 mg kalvopäällysteiset tabletit, yksi tabletti sisältää 44 mg laktoosimonohydraattia.  
Hydrokortisoni Tiofarma 5 mg kalvopäällysteiset tabletit, yksi tabletti sisältää 109 mg laktoosimonohydraattia.  
Hydrokortisoni Tiofarma 10 mg kalvopäällysteiset tabletit, yksi tabletti sisältää 218 mg laktoosimonohydraattia.  
Hydrokortisoni Tiofarma 20 mg kalvopäällysteiset tabletit, yksi tabletti sisältää 435 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Hydrokortisoni Tiofarma 1 mg kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä, kaksoiskupera, valkoinen tai luonnonvalkoinen tabletti, halkaisija n. 3,5 mm.  
Hydrokortisoni Tiofarma 2 mg kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä, kaksoiskupera, keltainen tabletti, halkaisija n. 4,5 mm.  
Hydrokortisoni Tiofarma 5 mg kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä, kaksoiskupera oranssi tabletti, halkaisija n. 7 mm.  
Hydrokortisoni Tiofarma 10 mg kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä, kaksoiskupera punainen tabletti, halkaisija n. 8 mm.  
Hydrokortisoni Tiofarma 20 mg kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä, kaksoiskupera, ruskea tabletti, halkaisija n. 11 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

## 4.1 Käyttöaiheet

Hydrokortisoni Tiofarma on tarkoitettu korvaushoitoon seuraavissa tapauksissa:

- Lisämunuaiskuoren vajaatoiminta imeväisillä, lapsilla ja nuorilla (< 18 vuoden ikäisillä) sekä aikuisilla.
- Synnynnäinen lisämunuaishyperplasia (CAH) imeväisillä, lapsilla ja nuorilla (< 18 vuoden ikäisillä) sekä aikuisilla.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Annos on määritettävä yksilöllisesti potilaan vasteen mukaisesti. Pienintä mahdollista annosta on käytettävä.

Kliinistä vastetta on seurattava, ja potilasta on tarkkailtava tiiviisti siltä varalta, että annosta on säädettävä. Siihen viittaavat esimerkiksi kliinisessä tilassa tapahtuvat muutokset, jotka johtuvat remissiosta tai taudin pahenemisesta, potilaan yksilöllisestä vasteesta lääkkeeseen ja stressin vaikutuksesta (esim. kirurgisen toimenpiteen, infektion tai trauman vuoksi). Stressitilanteessa voi olla tarpeen säätää annosta tilapäisesti.

### Korvaushoito

Hydrokortisoni Tiofarma annetaan korvaushoitoa suun kautta noudattaen kliinistä käytäntöä. Annos on titrattava yksilöllisesti potilaan kliinisen vasteen mukaan.

Aamulla otettavan ensimmäisen annoksen on oltava suurempi kuin viimeinen annos. Tarkoituksena on jäljitellä kortisolin erityksen tavanomaista vuorokausirytmää. Jos lääke annetaan kahtena annoksena, tyypillinen annossuhde on 2/3 aamulla ja 1/3 illalla. Jos lääke annetaan kolmena annoksena, aamuannos on yleensä kaksi kertaa suurempi kuin keskipäivä- ja ilta-annos.

Annossuosituksukset:

### *Aikuiset*

Suosittelun annos on 15–25 mg vuorokaudessa kahtena tai kolmena annoksena. Pienempi annos voi riittää, jos potilaalla on jonkin verran endogeenista kortisolituotantoa.

### *Pediatriset potilaat (imeväiset, lapset ja nuoret)*

Suosittelun annos on 8–10 mg/m<sup>2</sup>/vrk potilaille, joilla on lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa, ja 10–15 mg/m<sup>2</sup>/vrk potilaille, joilla on synnynnäinen lisämunuaishyperplasia (CAH). Tavallisesti vuorokausiannos jaetaan kolmeen tai neljään annokseen. Pienempi annos voi riittää, jos potilaalla on jonkin verran endogeenista kortisolituotantoa.

Kun on tarkoitus lopettaa pitkäaikainen lääkitys, annosta on pienennettävä vaiheittain viikkojen tai kuukausien ajan annoksen ja hoidon keston mukaan.

### Käyttö samanaikaisen sairauden yhteydessä

Samanaikaisen muun sairauden aikana on otettava erityisen tarkasti huomioon lisämunuaiskuoren akuutin vajaatoiminnan riski.

Vakavissa tilanteissa annosta on nostettava välittömästi, ja suun kautta annettava hydrokortisonihoito on vaihdettava parenteraaliseen, mieluiten suonensisäiseen hoitoon. Hydrokortisonin suonensisäinen anto on tarpeen ohimenevissä sairausjaksoissa, kuten vakavissa infektioissa. Tämä koskee etenkin gastroenteriittia, johon liittyy oksentelua ja/tai ripulia, mistä tahansa syystä johtuvaa korkeaa kuumetta tai laaja-alaista stressitilaa, kuten vakava onnettomuus tai yleisanestesiassa tehtävä leikkaus. Jos potilas tarvitsee parenteraalista hydrokortisonihoitoa, hoitotiloissa on oltava elvytysvälineet

mahdollisen Addisonin kriisin varalta.

Vähemmän vakavat tilanteet, jotka eivät vaadi suonenisäistä hydrokortisonia, kuten lieväasteiset infektiot, mistä tahansa syystä johtuva kuume tai kuormittavat tilanteet, kuten pienet kirurgiset toimenpiteet, edellyttävät tavanomaisen vuorokausiannoksen välikaista kaksin- tai kolminkertaistamista. Kun samanaikainen sairaus-episodi on ohi, voidaan palata tavanmukaiseen ylläpitoannokseen.

#### Erityisryhmät

##### *Vanhuks*

Jos iäkkään potilaan paino on pieni, on suositeltavaa valvoa kliinistä vastetta ja pienentää annosta tarvittaessa.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, on suositeltavaa valvoa kliinistä vastetta ja säätää annosta tarvittaessa.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa toimivan maksakudoksen määrä vähenee, joten maksan kyky prosessoida hydrokortisonia heikkenee. Tällöin on suositeltavaa valvoa kliinistä vastetta ja säätää annosta tarvittaessa.

#### Antotapa

Potilaita on neuvottava ottamaan Hydrokortisoni Tiofarma suun kautta vesilasillisen kanssa.

Kalvopäällysteiset tabletit otetaan mieluiten ilman ruokaa.

Jos on kyse lapsipotilaasta, jonka on vaikea niellä tablettia, voidaan käyttää muita, sopivampia lääkemuotoja.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Hydrokortisonihoidon aikana on välttämätöntä, että hoito säädetään tarkasti yksilön mukaan seuraamalla esimerkiksi potilaan painoa, verenpainetta ja elektrolyyttejä. Potilaalle on käytettävä pienintä mahdollista kortikosteroidiannostusta, ja kun annostusta voidaan pienentää, se on tehtävä asteittain (ks. kohta 4.2).

Potilaita on neuvottava pitämään mukanaan korttia, jossa on yksityiskohtaiset tiedot potilaan saamasta kortikosteroidihoidosta. On myös suositeltavaa keskustella potilaan kanssa hoidosta, sen vaikutuksista ja läheisiltä vaadituista varotoimista.

Lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja synnyntäisen lisämunuaishyperplasian (CAH) hoito edellyttää usein lisähoitoa mineralokortikosteroideilla.

#### Akuutti lisämunuaisten vajaatoiminta (Addisonin kriisi)

Lisämunuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle voi kehittyä akuutti lisämunuaisten vajaatoiminta, jos vuorokausiannokset ovat liian pieniä tai kortikolin tarve on suurentunut. Akuuttia lisämunuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle voi kehittyä Addisonin kriisi. Siksi potilaille on kerrottava akuutin lisämunuaisten vajaatoiminnan oireista ja Addisonin kriisistä sekä siitä, että tällaisessa tilanteessa on hakeuduttava välittömästi lääkäriin. Kortikosteroidihoidon äkilliseen

lopettamiseen liittyy Addisonin kriisin ja siitä johtuvan kuoleman riski.

Addisonin kriisin aikana potilaalle on annettava parenteraalista, mieluiten suonensisäistä hydrokortisonia suurina annoksina yhdessä laskimonsisäisesti infusoitavan natriumkloridiliuoksen (9 mg/ml, 0,9 %) kanssa voimassaolevien hoito-ohjeiden mukaisesti.

#### Samanaikaiset infektiot

Kortikosteroidit voivat peittää tiettyjä infektioiden oireita, ja niiden käytön aikana voi ilmaantua uusia infektiota. Hydrokortisonin korvaushoitoannos ei todennäköisesti suurennakaan infektioiden riskiä, mutta kaikki infektiot on hoidettava perusteellisesti ja steroidien stressiannokset on aloitettava varhain (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla on ohimenevä sairaus, kuten lieväästeinen infektio, mistä tahansa syystä johtuva kuume tai pienen kirurgisen toimenpiteen tai muun kuormittavan tilanteen aiheuttama stressi, päivittäistä korvaushoitoannosta on suurennettava väliaikaisesti (ks. kohta 4.2, Käyttö samanaikaisen sairauden yhteydessä).

Potilaalle on selvítettävä tarkasti, miten näissä tilanteissa on toimittava, ja häntä on neuvottava hakeutumaan lääkäriin mahdollisimman pian, mikäli tila heikkenee akuutisti. Tämä koskee erityisesti maha-suolitulehdusta, oksentelua ja/tai ripulia, sillä ne johtavat nesteiden ja suolojen menetykseen sekä suun kautta otettavan hydrokortisonin riittämättömään imeytymiseen.

Lisämunaisten vajaatoimintaa sairastavilla on hengenvaarallisen Addisonin kriisin riski infektioiden yhteydessä. Siksi on erittäin tärkeää ottaa infektioiden mahdollisuus huomioon, ja erikoislääkäriltä on kysyttävä neuvoa varhaisessa vaiheessa.

Jos lisämunaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla on samanaikainen retrovirusinfektio, kuten HIV, annoksen säätämisessä on oltava varovainen, koska hydrokortisonilla voi olla yhteisvaikutuksia retroviruslääkkeiden kanssa ja hydrokortisoniannosta voi olla suurennettu infektioiden vuoksi.

Tieteelliset raportit eivät tue oletusta, että hydrokortisonilla olisi immunosuppressiivisia vaikutuksia annoksilla, joita on käytetty korvaushoitoon lisämunaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Siksi ei ole syytä luulla, että hydrokortisonin korvausannokset pahentaisivat systeemistä infektiota tai tällaisen infektioiden lopputulosta.

#### Rokotukset

Kortikosteroidikorvaushoito ei aiheuta immunosuppressiota lisämunaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antaminen ei ole vasta-aiheista.

#### Kortikosteroidikorvaushoidon haittavaikutukset

Useimmat kortikosteroidien haittavaikutukset liittyvät annokseen ja hoidon keston. Siksi haittavaikutusten todennäköisyys on pienempi, kun kortikosteroideja käytetään korvaushoitoon.

#### Tavallista suurempien hydrokortisoniannosten käyttäminen

Suuret (suprafysiologiset) hydrokortisoniannokset voivat nostaa verenpainetta sekä lisätä suolan ja nesteen kertymistä ja kaliumin eritystä.

Vanhuus ja pieni painoindeksi ovat tunnettuja riskitekijöitä yleisille haittavaikutuksille, joita liittyy glukokortikoidien farmakologisiin annoksiin. Näitä haittavaikutuksia ovat osteoporoosi, ihon oheneminen, diabetes mellitus, korkea verenpaine ja lisääntynyt infektioherkkyys.

Kaikki glukokortikoidit lisäävät kalsiumin erittymistä ja hidastavat luun uudelleen muotoutumista. On havaittu, että luuntiheys on heikentynyt lisämunaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista glukokortikoidikorvaushoitoa.

Suurten glukokortikoidiannosten pitkittynyt käyttö voi aiheuttaa posteriorisen subkapsulaarisen kaihin muodostumista ja glaukooman, joka voi vaurioittaa näköhermoja. Tällaisia vaikutuksia ei ole ilmoitettu potilailla, jotka saavat lisämunaisten vajaatoiminnan korvaushoitoon käytettäviä glukokortikoidiannoksia.

Systeemisten glukokortikoidien yhteydessä voi ilmaantua psyykkisiä haittavaikutuksia. Näitä voi ilmaantua hoidon alussa tai annosta säädettäessä. Suuret annokset voivat lisätä riskiä. Useimmat haittavaikutukset korjaantuvat pienentämällä annosta, mutta erityistä hoitoa voidaan silti tarvita.

Mahdollisesti kuolemaan johtavaa feokromosytoomakriisiä on raportoitu systeemisten kortikosteroidien annon jälkeen. Jos potilaalla on todettu feokromosytooma tai sitä epäillään, kortikosteroideja saa antaa vain asianmukaisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen.

#### Kilpirauhasen toiminta

Lisämunaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on tarkkailtava kilpirauhasen toimintahäiriön varalta, sillä sekä hypo- että hypertyreoosi voivat merkittävästi vaikuttaa altistukseen annetulle hydrokortisonille..

#### Insuliiniresistenssi

Glukokortikosteroidit voivat lisätä insuliiniresistenssiä. Tästä syystä on tärkeää tarkkailla potilaita, joilla on diabetes mellitus. Vähäoireinen diabetes mellitus voi kehittyä kliinistä hoitoa vaativaksi diabetes mellitukseksi. Insuliinin tai suun kautta otettavan diabeteslääkkeen mahdollisesti suurentunut tarve on otettava huomioon.

#### Näköhäiriöt

Kortikosteroidien systeemiseen ja paikalliseen käyttöön voi liittyä näköhäiriöitä. Jos potilaalla on oireita, kuten näön hämärtymistä tai näköhäiriöitä, on harkittava potilaan lähettämistä silmälääkäriin, jotta voidaan arvioida, onko näköhäiriöiden taustalla kaihi, glaukooma tai jokin harvinainen sairaus, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joita on raportoitu kortikosteroidien systeemisen ja paikallisen käytön jälkeen.

Säännölliset silmälääkärin tarkastukset ahdaskulmaglaukooman ja glaukooman varalta ovat erittäin toivottavia etenkin hoidon alkuvaiheessa.

#### Pediatriset potilaat

Kortikosteroidit voivat aiheuttaa kasvun hidastumista imeväisillä, lapsilla ja nuorilla. Vaikutus voi olla peruuttamaton. On käytettävä vähimmäisannosta, jotta voidaan minimoida hypotalamus-aivolisäkelisämunaissakselin suppressio ja siitä johtuva kasvuhäiriö. Pitkäkestoista kortikosteroidihoitoa saavien imeväisten ja lasten kasvua ja kehitystä on seurattava tiiviisti.

Suuret korvaushoitoon käytettävät steroidiannokset voivat vaikuttaa lasten luuntiheyteen. Potilaalle on käytettävä pienintä asianmukaista steroidiannosta yksilöllisen vasteen mukaisesti.

Hypertrofista kardiomyopatiaa on raportoitu keskosvauvoilla hydrokortisonin annon jälkeen. Tästä syystä on tehtävä asianmukainen diagnostinen arvio ja seurattava sydämen toimintaa ja rakennetta.

#### Apuaineet

##### **Hydrokortisoni Tiofarma sisältää laktoosia.**

Potilaiden, joilla on harvinainen synnynnäinen galaktoosi-intoleranssi, totaalinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

##### **Hydrokortisoni Tiofarma sisältää natriumia.**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

Seuraavassa luettelossa esitetyt hydrokortisonin yhteisvaikutukset on raportoitu terapeuttisten glukokortikoidiannosten jälkeen.

Voimakkaat CYP3A4-indusioijat, kuten fenytoiini, rifabutiini, karbamatsepiini, okskarbatsepiini, barbituraatit (mukaan lukien fenobarbitaali ja primidoni), rifampisiini ja mäkikuisma, sekä vähemmän voimakkaat indusioijat, kuten retroviruslääkkeet efavirentsi ja nevirapiini, voivat nopeuttaa hydrokortisonin metabolista puhdistumaa ja lyhentää terminaalista puoliintumisaikaa, jolloin pitoisuudet verenkierrossa pienenevät ja kortisolitasot vaihtelevat (lyhyemmän terminaalisen puoliintumisaajan vuoksi). Tämä voi edellyttää hydrokortisoniannoksen säätämistä.

On odotettavissa, että voimakkaat CYP3A4-estäjät, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, telitromysiini, klaritromysiini, ritonaviivi, greippimehu ja lakritsi, voivat estää hydrokortisonin metaboliaa ja siten lisätä pitoisuuksia veressä. Jos hydrokortisonia käytetään pitkäaikaiseen estohoitoon yhdessä jonkin edellä mainitun antibiootin kanssa, hydrokortisoniannoksen säätämistä on harkittava.

Kortikosteroidien teho voi olla heikompi 3–4 päivän ajan mifepristonihoidon jälkeen.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Hydrokortisoni Tiofarma sopii käytettäväksi raskauden aikana. Ei ole viitteitä siitä, että lisämunuaisten vajaatoimintaa sairastavalle raskaana oleville naisille annettavaan hydrokortisonikorvaushoitoon liittyisi haitallisia äitiin ja/tai sikiöön kohdistuvia vaikutuksia. Hoitamattomaan raskaudenaikaiseen lisämunuaisten vajaatoimintaan liittyy äidin ja sikiön huono hoitotulos, joten on tärkeää, että hoitoa jatketaan raskauden aikana.

Eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset ovat osoittaneet, että glukokortikoidit voivat aiheuttaa sikiön epämuodostumia ja lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Hydrokortisoniannosta on seurattava tiiviisti raskaana olevilla naisilla, joilla on lisämunuaisten vajaatoiminta. Annoksen määrittäminen yksilöllisen vasteen mukaan on suositeltavaa.

Jos raskaana oleva potilas saa kortikosteroideja ja hänellä esiintyy nesteiden kertymistä tai raskausmyrkytys, häntä on tarkkailtava tiiviisti.

##### Imetys

Pieniä määriä kortikosteroideja erittyy äidinmaitoon. Hydrokortisoni Tiofarma sopii käytettäväksi imetyksen aikana. Korvaushoitoon käytettävillä hydrokortisoniannoksilla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta lapseen. Glukokortikoidilaman riski voi olla olemassa, jos imeväinen tai äiti saa suuria systeemisiä glukokortikoidiannoksia pitkittyneinä hoitjaksoina.

##### Hedelmällisyys

On osoitettu, että lisämunuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden synnyttäneisyys on vähentynyt, mikä johtuu luultavimmin taustalla olevista sairauksista. Ei ole merkkejä siitä, että hydrokortisonin korvaushoitoannokset vaikuttaisivat hedelmällisyyteen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hydrokortisoni Tiofarmavalmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn, taitoa vaativiin tehtäviin (kuten pyöräilyyn) ja koneidenkäyttökykyyn. Uupumusta ja huimausta on raportoitu.

Hoitamaton ja riittämättömästi korvattu lisämunaisten vajaatoiminta voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Hydrokortisoni annetaan korvaushoitona, jonka tarkoituksena on palauttaa normaalit kortisolitasot. Siksi lisämunaisten vajaatoiminnan hoitoon käytettävien hydrokortisoniannosten haittavaikutusprofiili ei ole verrannollinen muihin sairauksiin, jotka vaativat paljon suurempia annoksia suun kautta otettavia tai parenteraalisia glukokortikoideja.

Seuraavien haittavaikutusten todennäköisyys on pieni, kun hydrokortisonin korvaushoidossa käytetään asianmukaista annostusta. Pitkäaikainen yliannostus voi johtaa haittavaikutuksiin (kuten Cushingin oireyhtymään), jotka ovat tyypillisiä glukokortikosteroidien yhteydessä ja voivat ilmaantua eri muodoissa. Seuraavien haittavaikutusten esiintyvyyttä ei ole tiedossa. Niiden yhteenveto on alla.

##### Haittavaikutustaulukko

<b>MedDRA-elinluokitus</b>	<b>Haittavaikutukset (Yleisyys tuntematon)</b>
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Infektion aktivoituminen (tuberkuloosi, sieni- ja virusinfektiot, mukaan lukien herpes)
<i>Umpieritys</i>	glukoosi-intoleranssin tai diabetes mellituksen induktio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	natriumin ja nesteen kertyminen ja turvotustaipumus hypertensio hypokalemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	euforia unettomuus psykoosi, johon liittyy hallusinaatioita ja delirium mania
<i>Silmät</i>	posteriorinen subkapsulaarinen kaihi glaukooma kohonnut silmänpaine harvoin: näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4).
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	dyspepsia ja olemassaolevan mahahaavan paheneminen pahoinvointi mahakatarri
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Cushing-tyyppiset oireet, kasvojen punoitus, steroidiakne, punaiset juovat, hissuonipurkaumat, mustelmat, liikakarvaisuus häiriintynyt haavan paraneminen
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	osteoporoosi ja spontaanit murtumat
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	kaliumvaje, johon liittyy hypokaleeminen alkaloosi.

##### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Annosvirheen mahdollisuus on olemassa, kun potilaan hydrokortisonilääkitys vaihdetaan toisesta suun kautta otettavasta hydrokortisonivalmisteesta Hydrokortisoni Tiofarmavalmisteeseen. Sama nimellisannos voi pienentää hydrokortisonialistusta suhteellisesti ja seurauksena voi olla lisämunaisten vajaatoiminnan oireita, kuten väsymystä, liiallista nukkumista, huono ravinnonsaanti tai Addisonin kriisi (ks. kohta 4.4).

Kortikosteroideja saavilla potilailla on esiintynyt harvoin anafylaktisia reaktioita etenkin, jos potilas on aiemmin ollut allerginen lääkevalmistelle.

Lapsesta asti lisämunuaishyperplasiaan (CAH) hoitoa saaneiden aikuisten historiallisissa kohorteissa on havaittu luuntiheyden pienenemistä, luumurtumien yleistymistä ja kasvun hidastumista ( ks. kohta 4.4). On epäselvää, onko näillä ongelmilla yhteyttä hydrokortisonihoitoon, jossa käytetään nykyisiä korvaushoito-ohjelmia.

Lapsesta asti lisämunuaishyperplasiaan (CAH) hoitoa saaneiden aikuisten historiallisissa kohorteissa havaittiin enemmän sydän- ja verisuonitautien sekä aivoverisuonisairauksien riskitekijöitä verrattuna yleispopulaatioon. Ei ole selvyyttä, onko näillä tekijöillä yhteyttä hydrokortisonihoitoon, jossa käytetään nykyisiä korvaushoito-ohjelmia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon 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

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Hydrokortisonin yliannostuksen jälkeistä akuuttia toksisuutta ja/tai kuolemantapauksia koskevat ilmoitukset ovat harvinaisia. Vasta-ainetta ei ole. Oireet voivat vaihdella kiihtyneisyydestä maniaan tai psykoosiin. Yliannostuksen merkkejä ovat korkea verenpaine, kohonneet plasman glukoositasot ja hypokalemia. Kroonisesta intoksikaatiosta johtuvien reaktioiden hoito ei todennäköisesti ole tarpeen, paitsi jos potilaalla on häiriö, jotka tekee hänestä epätavallisen herkän hydrokortisonin haittavaikutuksille. Siinä tapauksessa on aloitettava oireenmukainen hoito tarpeen mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset hormonivalmisteet, systemisesti käytettävät kortikosteroidit, glukokortikoidit, hydrokortisoni, ATC-koodi: H02AB09

#### Vaikutusmekanismi

Hydrokortisoni on glukokortikoidi. Glukokortikoidit ovat sekä luonnollisia että synteettisiä lisämunuaiskuoren steroideja, jotka imeytyvät nopeasti ruoansulatuskanavasta.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Hydrokortisoni on glukokortikoidi, ja se on lisämunuaiskuoren erittämän kortisolihormonin synteettinen muoto. Hydrokortisoni sitoutuu sytosolisiin glukokortikoidireseptoreihin, minkä seurauksena proteiinisynteesi aktivoituu tai jarruntuu, mikä vaikuttaa muun muassa immuunijärjestelmään. Glukokortikoideja tarvitaan esimerkiksi aineenvaihdunnassa, immuunijärjestelmässä, luustossa ja lihaksissa sekä homeostaattisissa toiminnoissa.

Hydrokortisonilla on suoloja kerääviä ominaisuuksia, ja sitä käytetään lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan korvaushoitona. Voimakkaiden tulehdusta ehkäisevien vaikutusten vuoksi glukokortikoideja käytetään myös monien elinjärjestelmien sairauksiin. Glukokortikoideilla on monenlaisia syviä vaikutuksia aineenvaihduntaan. Lisäksi ne muokkaavat elimistön immuunivasteita erilaisiin ärsykkeisiin.

### **5.2 Farmakokineetiikka**



### Imeytyminen

Suun kautta otettu hydrokortisoni imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta, ja enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan 1 tunnin kuluttua annosta.

### Jakautuminen

Yli 90 % lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Sitoutumisesta vastaa kaksi proteiinifraktiota: toinen on kortikosteroideja sitova globuliini, joka on glykoproteiini, ja toinen on albumiini.

Hydrokortisoni läpäisee istukan, ja pieniä määriä lääkettä on havaittu rintamaidossa.

### Biotransformaatio

Hydrokortisoni (kortisoli) poistuu kokonaan metaboloitumalla. Sen puhdistuma on pieni ja se poistuu hitaasti suolistosta ja maksasta. Maksan ja ääreiskudoksen erittämät 11 $\beta$ HSD tyyppiin 1 ja tyyppiin 2 sekä CYP3A4-entsyymit pilkkovat tuotteen hydrogenoituneiksi hajoamistuotteiksi, kuten dihydrokortisoliksi ja tetrahydrokortisoliksi.

CYP3A4 osallistuu kortisolin puhdistumaan tuottamalla 6 $\beta$ -hydroksikortisolia, joka erittyy virtsaan. Kortisolin odotetaan läpäisevän kalvoja lähinnä passiivisesti diffundoitumalla, joten munuaisten ja sapen kautta tapahtuva puhdistuma on vähäistä.

### Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan glukuronidien muodossa, ja niiden mukana erittyy hyvin pieni määrä muuttumatonta hydrokortisonia.

Eliminaation puoliintumisaika on 1–2 tuntia.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annosalueella 5–40 mg hydrokortisonialtistus oli pienempi kuin suhteessa annokseen. Todennäköisin syy tähän annossidonnaisuuteen on suurentunut alkureitin vaikutus, kun annokset ovat suuria. Ei ole selvyttä siitä, onko hydrokortisonialtistus aikasisidonnaista.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Pieni määrä kortisolia erittyy muuttumattomana virtsaan (<0,5 % vuorokausituotannosta), mikä tarkoittaa, että kortisoli eliminoituu kokonaan metaboloitumalla. Koska vaikea munuaisten vajaatoiminta voi vaikuttaa lääkevalmisteiden täydelliseen eliminoitumiseen aineenvaihdunnan kautta, annoksen säätäminen voi olla tarpeen.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Hydrokortisonia koskeva kirjallisuustieto tukee kuitenkin oletusta, että annosta ei tarvitse säätää lievässä tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa.

Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa toimiva maksakudos vähenee siinä määrin, että maksan kyky metaboloida hydrokortisonia heikkenee. Tämä voi vaatia annoksen yksilöllistä säätämistä.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet:

Hydrokortisoni korvaa elimistön oman kortisolin puutetta, joten näiden kahden välillä on suora farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Erittäin suurten kortikosteroidiannosten on osoitettu olevan teratogeenisiä hiirillä tehdyissä

lisääntymistoksisuusutkimuksissa. Hiirillä, jotka altistuivat *in utero*, esiintyi enemmän suulakihalkiota ja kasvuhäiriöitä. Lisäksi havaittiin resorption ilmaantuvuuden kasvua.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kaikissa tablettien vahvuuksissa on seuraavia apuaineita:

- laktoosi (monohydraatti)
- povidoni (E1201)
- natriumtärkkelysglykolaatti
- magnesiumstearaatti (E470b)
- polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E1203)
- makrogoli
- talkki (E553b)

1 mg:n tabletit sisältävät myös titaanidioksidia (E171)

2 mg:n tabletit sisältävät myös titaanidioksidia (E171) ja kinoliinikeltaista alumiinilakkaväriä (E104)

5 mg:n tabletit sisältävät myös titaanidioksidia (E171) ja paraoranssia alumiinilakkaväriä (E110)

10 mg:n tabletit sisältävät myös titaanidioksidia (E171), kinoliinikeltaista alumiinilakkaväriä (E104) ja Ponceau 4R -väriä (kokkeniilipunainen A) (E124)

20 mg:n tabletit sisältävät myös punaista ja mustaa rautaoksidiväriä (E172).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C:ssa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Valkoisella HDPE-kierrekorkilla varustettu valkoinen PP-tablettipurkki, joka sisältää 30, 100, 250, 500 tai 1 000 tablettia. Tablettipurkki on pakattu pahvilaatikkoon.

30 x 1, 50 x 1 tai 100 x 1 tablettia yksittäispakattu läpipainopakkaus PVC:stä ja alumiinista. Liuskat on pakattu pahvilaatikkoon. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Tiofarma B.V.  
Benjamin Franklinstraat 5-10

3261 LW Oud-Beijerland  
Alankomaat

**8. MYYNTELUVAN NUMERO**

1 mg	42371
2 mg	42372
5 mg	42373
10 mg	42374
20 mg	42375

**9. Myyntiluvan myöntämispäivämäärä/UUDISTAMISPäivämäärä**

<[täytetään kansallisesti]>

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.09.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hydrokortisoni Tiofarma 1 mg filmdragerade tabletter  
Hydrokortisoni Tiofarma 2 mg filmdragerade tabletter  
Hydrokortisoni Tiofarma 5 mg filmdragerade tabletter  
Hydrokortisoni Tiofarma 10 mg filmdragerade tabletter  
Hydrokortisoni Tiofarma 20 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Hydrokortisoni Tiofarma 1 mg innehåller 1 mg hydrokortison.  
Hydrokortisoni Tiofarma 2 mg innehåller 2 mg hydrokortison.  
Hydrokortisoni Tiofarma 5 mg innehåller 5 mg hydrokortison.  
Hydrokortisoni Tiofarma 10 mg innehåller 10 mg hydrokortison.  
Hydrokortisoni Tiofarma 20 mg innehåller 20 mg hydrokortison.

Hjälpämne med känd effekt:

Hydrokortisoni Tiofarma 1 mg innehåller 22 mg laktosmonohydrat.  
Hydrokortisoni Tiofarma 2 mg innehåller 44 mg laktosmonohydrat.  
Hydrokortisoni Tiofarma 5 mg innehåller 109 mg laktosmonohydrat.  
Hydrokortisoni Tiofarma 10 mg innehåller 218 mg laktosmonohydrat.  
Hydrokortisoni Tiofarma 20 mg innehåller 435 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Hydrokortisoni Tiofarma 1 mg: är vita eller benvita, runda och bikonvexa tabletter på cirka 3,5 mm.  
Hydrokortisoni Tiofarma 2 mg är gula, runda och bikonvexa tabletter på cirka 4,5 mm.  
Hydrokortisoni Tiofarma 5 mg är orange, runda och bikonvexa tabletter på cirka 7 mm.  
Hydrokortisoni Tiofarma 10 mg är röda, runda och bikonvexa tabletter på cirka 8 mm.  
Hydrokortisoni Tiofarma 20 mg är bruna, runda och bikonvexa tabletter på cirka 11 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Hydrokortisoni Tiofarma är avsett för ersättningsbehandling vid:

- Binjurebarkssvikt hos spädbarn, barn och ungdomar (<18 år) och vuxna.
- Kongenital binjurebarkshyperplasi (CAH) hos spädbarn, barn och ungdomar (<18 år) och vuxna.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen måste anpassas individuellt efter behandlingssvaret hos den enskilda patienten. Lägsta möjliga dos ska ges.

Det kliniska svaret bör övervakas, och patienterna bör observeras noga med avseende på tecken som kräver dosjustering, inklusive förändringar i klinisk status till följd av förbättring eller försämring av sjukdomen, individuellt läkemedelssvar och om patienten utsätts för stress (t.ex. kirurgiska ingrepp, infektioner eller trauma). Vid stressituationer kan det vara nödvändigt att öka dosen tillfälligt.

#### Ersättningsbehandling

Hydrokortisoni Tiofarma ges som ersättningsbehandling genom oral administrering enligt klinisk praxis, i en dos som ska titreras mot det individuella kliniska svaret.

Den första dosen på morgonen ska vara högre än de senare doserna, för att simulera den normala dygnsrytmen för kortisolsekretion. Vid 2 doser fördelas dessa i allmänhet med 2/3 på morgonen och 1/3 på kvällen. Vid 3 doser är morgondosen vanligen dubbelt så hög som middagsdosen och kvälldosen.

Rekommenderade doser är:

#### *Vuxna*

Rekommenderad dosering är 15–25 mg per dag fördelat på två till tre doser.

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

#### *Pediatrisk population (spädbarn, barn och ungdomar)*

Rekommenderad dosering är 8–10 mg/m<sup>2</sup>/dag för patienter med binjurebarkssvikt och 10–15 mg/m<sup>2</sup>/dag för patienter med CAH, vanligen fördelat på tre till fyra doser. Hos patienter med kvarstående endogen kortisolproduktion kan en lägre dos vara tillräcklig.

När långtidsbehandling sätts ut, bör dosen fasas ut gradvis under en period på flera veckor eller månader, beroende på dosering och behandlingsduration.

#### Användning vid tillfällig annan sjukdom

Vid tillfällig annan sjukdom är det viktigt att vara medveten om att det finns risk för att akut binjurebarksvikt utvecklas.

I svåra fall kan en direkt dosökning krävas, och oral administrering av hydrokortison måste ersättas med parenteral, företrädesvis intravenös behandling. Intravenös administrering av hydrokortison är motiverat vid övergående sjukdomsepisoder som svåra infektioner, särskilt gastroenterit i samband med kräkning eller diarré, hög feber oavsett orsak eller påtaglig fysisk stress, t.ex. svåra olyckor och kirurgi under narkos. Om parenteralt hydrokortison måste ges, bör patienten behandlas i en vårdmiljö med återupplivningsutrustning i händelse av utveckling av binjurebarkskris.

I mindre svåra fall, när intravenös administrering av hydrokortison inte krävs, t.ex. vid lindriga infektioner, feber oavsett orsak och i stressande situationer som mindre kirurgiska ingrepp ska den normala orala dagliga ersättningsdosen ökas tillfälligt. Den totala dagliga dosen ska ökas genom att man dubblar eller tredubblar den vanliga dosen. När episoden av tillfällig annan sjukdom är över kan patienten återgå till den normala underhållsdosen.

#### Speciella populationer

##### *Äldre*

Vid åldersrelaterad låg kroppsvikt rekommenderas övervakning av det kliniska svaret, och dosjustering till en lägre dos 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.

#### *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.

#### Administreringssätt

Patienterna ska ta Hydrokortisoni Tiofarma oralt med ett glas vatten. Det är lämpligast att ta tablettorna utan samtidigt intag av mat.

För barn som har svårt att svälja tablettorna finns det lämpligare beredningsformer.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Vid behandling med hydrokortison är det nödvändigt att noga justera behandlingen för den enskilda patienten, inklusive kontroller av vikt, blodtryck och elektrolyter. Lägsta möjliga dos av kortikosteroider bör användas, och när dosreducering är möjlig, bör den ske gradvis (se avsnitt 4.2).

Behandling av binjurebarkssvikt och CAH kräver dessutom ofta behandling med mineralkortikoider.

#### Akut binjurebarkssvikt (Addisonkris)

Akut binjurebarkssvikt kan utvecklas hos patienter med känd binjurebarkssvikt som får otillräckliga dagliga doser eller i situationer med ökat kortisolbehov. Binjurekris kan utvecklas hos patienter med akut binjurebarkssvikt. Patienterna ska därför informeras om tecken och symtom på akut binjurebarkssvikt och binjurekris och uppmanas att omedelbart uppsöka läkarvård. Plötslig utsättning av behandling med hydrokortison riskerar att utlösa binjurebarkskris och dödsfall.

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

#### Samtidiga infektioner

Kortikosteroider kan maskera vissa symtom på infektion, och nya infektioner kan uppträda under användningen. Infektioner bör inte vara mer sannolika vid en ersättningsdos av hydrokortison, men alla infektioner bör behandlas såsom allvarliga och stressdosering av steroider påbörjas tidigt (se avsnitt 4.2).

Under övergående sjukdom såsom mindre infektion, feber oavsett orsak eller stressande situationer såsom mindre kirurgiska åtgärder ska den dagliga ersättningsdosen ökas tillfälligt (se avsnitt 4.2, "Användning vid tillfällig annan sjukdom"). Patienten måste få tydliga anvisningar om hur han eller hon ska agera i sådana situationer och också instrueras att direkt söka vård om en akut försämring inträffar. Detta gäller särskilt vid gastroenterit, kräkning och/eller diarré som leder till vätske- och saltbrist samt till otillräckligt upptag av hydrokortison som tas oralt.

Patienter med binjurebarkssvikt löper risk att drabbas av en livshotande binjurebarkskris i händelse av en infektion; därför bör man vid infektionssymtom alltid hysa en stark klinisk misstanke om infektion och konsultera specialist i ett tidigt skede.

Patienter med binjurebarksvikt och samtidig retroviral infektion, t.ex. med HIV, behöver en noggrann dosjustering på grund av den potentiella interaktionen med antiretrovirala läkemedel och ökad hydrokortisondos vid infektion.

Forskningsrapporter ger inget stöd för någon immunhämmande effekt av hydrokortison vid de doser som har använts för ersättningsbehandling av patienter med binjurebarksvikt. Det finns därför ingen anledning att tro att ersättningsdoser av hydrokortison skulle förvärra systemiska infektioner eller utfallet av sådana infektioner.

### Vaccinationer

Ersättningsbehandling med kortikosteroider till patienter med binjurebarkssvikt orsakar inte immunsuppression, och administrering av levande vacciner är därför inte kontraindicerad.

### 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.

### Användning av högre hydrokortisondos än normalt

Höga (suprafysiologiska) doser av hydrokortison kan orsaka förhöjt blodtryck, salt- och vätskeretention och ökad utsöndring av kalium.

Hög ålder och lågt BMI är kända riskfaktorer för vanliga biverkningar av farmakologiska doser av glukokortikoider såsom osteoporos, hudatrofi, diabetes mellitus, hypertoni och ökad infektionskänslighet.

Alla glukokortikoider ökar kalciumutsöndringen och minskar benomsättningen. Patienter med binjurebarksvikt som får långvarig ersättningsbehandling med glukokortikoider har visats ha minskad bentäthet.

Långvarigt bruk av glukokortikoider kan ge bakre subkapsulär katarakt och glaukom med möjlig skada på synnerverna. Sådana effekter har inte rapporterats hos patienter som får ersättningsbehandling med glukokortikoider i de doser som används vid binjurebarksvikt.

Systemiska glukokortikoider kan ge psykiska biverkningar. Detta kan inträffa i början av behandlingen och i samband med dosjusteringar. Risken kan vara högre om högre doser ges. De flesta biverkningar går tillbaka efter dosminskning, men särskild behandling kan behövas.

Feokromocytomrelaterad kris, som kan vara dödlig, har rapporterats efter administrering av systemiska kortikosteroider. Kortikosteroider bör endast administreras till patienter med misstänkt eller identifierad feokromocytom efter en lämplig utvärdering av risk/nytta-balansen.

### Sköldkörtelfunktion

Patienter med binjurebarkssvikt bör övervakas med avseende på sköldkörteldysfunktion, eftersom både hypotyreoidism och hypertyreoidism påtagligt kan påverka exponeringen för administrerat hydrokortison.

### Insulinresistens

Glukokortikosteroider kan öka insulinresistensen. Status för patienter med diabetes mellitus bör därför följas upp. Patienter med subklinisk diabetes mellitus kan utveckla klinisk diabetes mellitus. Man bör överväga ett möjligt ökat behov av insulin eller orala antidiabetika.

### Synstörningar

Synstörningar kan rapporteras i samband med systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient utvecklar symtom såsom dimsyn eller andra synstörningar bör man överväga att

remittera patienten till oftalmolog för att bedöma möjliga orsaker, inklusive katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR) som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Det är mycket angeläget med regelbunden oftalmologisk övervakning med avseende på trångvinkelglaukom och glaukom, särskilt under den inledande behandlingsfasen.

#### Pediatrisk population

Kortikosteroider kan orsaka tillväxthämning hos spädbarn, barn och ungdomar; något som kan vara irreversibelt. Behandlingen ska begränsas till minsta möjliga dos för att minimera hämningen av hypotalamus-hypofys-binjurebarkaxeln och tillväxthämningen. Tillväxten och utvecklingen hos spädbarn och barn som genomgår långvarig kortikosteroidbehandling bör övervakas noga.

Bentätheten kan bli lägre hos barn som får högre doser ersättningssteroider. Den lägsta steroiddos som ger lämplig respons hos den enskilda patienten ska användas.

Hypertrofisk kardiomyopati har rapporterats efter administrering av hydrokortison till prematurt födda spädbarn. Därför bör lämplig diagnostisk utvärdering och övervakning av hjärtats funktion och struktur utföras.

#### Hjälpämnen

##### **Hydrokortisoni Tiofarma innehåller laktos.**

Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

##### **Hydrokortisoni Tiofarma innehåller natrium.**

Det innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är i princip ”natriumfritt”.

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

De hydrokortisoninteraktioner som listas nedan har rapporterats efter terapeutiska doser av glukokortikoider.

Potenta CYP3A4-inducerare såsom fenytoin, rifabutin, karbamazepin, oxakarbazepin, barbiturater (inklusive fenobarbital och primidon), rifampicin, johannesört och mindre potenta inducerare såsom de antiretrovirala läkemedlen efavirenz och nevirapin kan öka metabolisk clearance av hydrokortison, minska halveringstiden och därmed minska cirkulationsnivåerna och öka fluktuationerna av kortisol (på grund av kortare halveringstid). Detta kan kräva justering av hydrokortison dosen.

Det förväntas att potenta CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycin, telitromycin, klaritromycin, ritonavir, grapefruktjuice och lakrits kan hämma hydrokortisonmetabolismen och därmed ge ökad hydrokortisonhalt i blodet. Under långvarig profylaktisk behandling med ett antibiotikum ska dosjustering av hydrokortison övervägas.

Effekten av kortikosteroider kan minska i 3–4 dagar efter behandling med mifepriston.

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

#### Graviditet

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

Reproduktionsstudier med djur har visat att glukokortikoider kan orsaka skador på foster och ha



reproduktionstoxiska effekter, se avsnitt 5.3.

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

Gravida patienter med vätskeretention eller preeklampsi bör övervakas noga om de behandlas med kortikosteroider.

#### Amning

Små mängder kortikosteroider utsöndras i bröstmjolk. Hydrokortisoni Tiofarma kan användas under amning. Det är osannolikt att de hydrokortison doser som används vid ersättningsbehandling har någon kliniskt signifikant inverkan på barnet. Barn till kvinnor som tar höga doser av systemiska glukokortikoider under längre perioder kan löpa risk för binjuresuppression.

#### Fertilitet

Patienter med binjurebarksvikt 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**

Hydrokortisoni Tiofarma har mindre effekt på förmågan att framföra fordon, utföra kvalificerade uppgifter (t.ex. cykla) och använda maskiner. Trötthet och yrsel har rapporterats.

Obehandlad och otillräckligt behandlad binjurebarkssvikt kan påverka 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 binjurebarksvikt går därför inte att jämföra med den för andra sjukdomar som kräver mycket högre doser av orala eller parenterala glukokortikoider.

Vid korrekt doserad ersättningsbehandling med hydrokortison är risken för nedanstående biverkningar liten. Överdoser under en längre period kan leda till oönskade effekter som är typiska för glukokortikosteroider (såsom Cushings syndrom) och kan manifesteras på olika sätt. Incidensen av nedanstående biverkningar är ej känd. Biverkningarna sammanfattas nedan.

#### Sammanfattande tabell över biverkningar

<b>MedDRA-databasen om klassificering av organsystem</b>	<b>Biverkningar (Ingen känd frekvens)</b>
<i>Immunsystemsjukdomar</i>	aktivering av infektion (tuberkulos, svamp- och virusinfektioner inklusive herpes)
<i>Endokrina systemet</i>	induktion av glukosintolerans eller diabetes mellitus
<i>Metabolism och nutrition</i>	natrium- och vätskeretention och ödembenägenhet hypertoni hypokalemi
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>	eufori sömlöshet psykos med hallucinationer och delirium mani

<i>Ögon</i>	bakre subkapsulär katarakt glaukom förhöjt intraokulärt tryck i sällsynta fall: dimsyn (se även avsnitt 4.4)
<i>Magtarmkanalen</i>	dyspepsi och försämring av befintligt magsår illamående gastrit
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>	Cushingliknande symtom, ansiktserytem, steroidakne, röda striae, petekier, ekkymoser, hirsutism störd sårhäkning
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	osteoporos med spontana frakturer
<i>Njur- och urinvägssjukdomar</i>	kaliumförluster med hypokalemisk alkalos

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

När en patient byter från andra orala hydrokortisonberedningar till Hydrokortisoni Tiofarma kan den bristande noggrannheten i doseringen för andra hydrokortisonformuleringar leda till en relativ minskning av hydrokortisonexponeringen med samma nominella dos. Det kan leda till symtom på binjurebarksvikt som exempelvis trötthet, överdrivet sovande, dåligt näringsintag eller binjurebarksvikt (se avsnitt 4.4).

Sällsynta fall av anafylaktoida reaktioner har förekommit hos patienter som fått kortikosteroider, särskilt om patienten har en anamnes på allergier mot läkemedel.

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.

I historiska kohorter med vuxna som behandlats för CAH sedan barndomen har man konstaterat sig ha förhöjda kardiovaskulära riskfaktorer och högre risk för cerebrovaskulär sjukdom än allmänbefolkningen – 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 till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Rapporter om akut toxicitet och/eller dödsfall efter överdosering av hydrokortison är sällsynta. Det finns ingen antidot. Symtomen kan variera från psykisk oro till mani eller psykos. Tecken är bland annat högt blodtryck, förhöjd glukoshalt i plasma och hypokalemi. Behandling är troligen inte indicerad för reaktioner på grund av kronisk förgiftning annat än om patienten lider av en sjukdom som gör honom/henne ovanligt känslig för skadliga effekter av hydrokortison. I så fall ska symtombehandling sättas in efter behov.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Systemiska hormonpreparat; kortikosteroider för systemiskt bruk; rena; glukokortikoider; hydrokortison, ATC-kod: H02AB09

#### Verkningsmekanism

Hydrokortison är en glukokortikoid. Glukokortikoider är binjurebarkssteroider, både naturligt förekommande och syntetiska, som lätt absorberas från mag-tarmkanalen.

#### Farmakodynamisk effekt

Hydrokortison är en glukokortikoid och den syntetiska formen av hormonet kortisol som utsöndras av binjurebarken. Hydrokortison binder till glukokortikoidreceptorer i cytosolen. Detta leder till aktivering eller hämning av proteinsyntes, vilket spelar en roll i bland annat immunsystemet. Glukokortikoider är nödvändiga för bland annat metabolismen, immunsystemet, muskuloskeletala systemet och homeostatiska funktioner.

Hydrokortison har saltsparande egenskaper och används som ersättningsbehandling vid binjurebarkssvikt. Det används också för sin kraftiga antiinflammatoriska effekt vid sjukdomar i många organsystem. Glukokortikoider har kraftig och mångfaldig effekt på metabolismen. Dessutom modifierar de kroppens immunsvaret på olika stimuli.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Hydrokortison absorberas väl från mag-tarmkanalen efter oral administrering, och maximala plasmakoncentrationer uppnås 1 timme efter administrering.

#### Distribution

Över 90 % av läkemedlet är bundet till plasmaproteiner. Två proteinfraktioner binder hydrokortison. Ett av dem, kortikosteroidbindande globulin, är ett glykoprotein och det andra är albumin.

Hydrokortison passerar placenta, och små mängder av läkemedlet har påvisats i bröstmjölk.

#### Metabolism

Hydrokortison (kortisol) elimineras helt via metabolism med låg clearance och därmed hög intestinal och hepatisk extraktionskvot, medierat av enzymerna 11 $\beta$ HSD typ 1 och typ 2 och CYP3A4 i levern och i perifer vävnad, till hydrogenerade och nedbrutna produkter inklusive dihydrokortisol och tetrahydrokortisol. CYP3A4 är involverat i clearance av kortisol genom bildning av 6 $\beta$ -hydroxikortisol som utsöndras i urinen. Transporten av kortisol över membran förväntas ske huvudsakligen genom passiv diffusion. Därför är renal och biliär clearance försumbar.

#### Eliminering

Metaboliterna utsöndras främst i urinen som glukuronider tillsammans med en mycket liten mängd oförändrat hydrokortison.

Eliminationshalveringstiden är 1–2 timmar.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Inom ett dosintervall från 5 till 40 mg är exponeringen för hydrokortison mindre än dosproportionell. Den troligaste orsaken till detta dosberoende är en högre första passage-effekt vid högre doser. Det är oklart om exponeringen för hydrokortison är tidsberoende.

## Speciella populationer

### *Nedsatt njurfunktion*

En liten mängd kortisol utsöndras oförändrad i urinen (<0,5 % av dygnsproduktionen), vilket innebär att kortisol elimineras helt genom metabolism. Eftersom svårt nedsatt njurfunktion kan påverka läkemedel som elimineras helt via metabolism kan dosjustering behövas.

### *Nedsatt leverfunktion*

Inga studier har gjorts med patienter med nedsatt leverfunktion, men litteraturdata för hydrokortison ger stöd för att ingen dosjustering krävs vid lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Vid svår nedsättning av leverfunktionen minskar den funktionella levermassan och därmed kapaciteten att metabolisera hydrokortison. Detta kan kräva individuell anpassning av dosen.

### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Hydrokortison är ett supplement vid brist på kroppseget kortisol; det finns därför ett direkt farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Kortikosteroider i mycket höga doser har visats vara teratogena i reproduktionstoxicitetsstudier på möss. Möss som exponerades *in utero* hade ökad incidens av gomspalt och tillväxthämning. Dessutom fanns en ökad incidens av resorption.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tabletter i alla styrkor innehåller följande hjälpämnen:

- laktosmonohydrat
- povidon (E1201)
- natriumstärkelseglykolat
- magnesiumstearat (E470b)
- polyvinylalkohol, partiellt hydrolyserad (E1203)
- makrogol
- talk (E553b)

1 mg innehåller även titandioxid (E171),

2 mg innehåller även titandioxid (E171) och kinolingult aluminiumlack (E104),

5 mg innehåller även titandioxid (E171) och para-orange aluminiumlack (E110),

10 mg innehåller även titandioxid (E171) och kinolingult aluminiumlack (E104) och nykockin aluminiumlack (E124),

20 mg innehåller även röd och svart järnoxid (E172).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vita PP- tablettburk med vitt HDPE-skruvlock innehållande 30, 100, 250, 500 eller 1000 tabletter. Tablettburk är förpackade i en kartong.

Perforerade endosblister av PVC/aluminium innehållande 30 x 1, 50 x 1, eller 100 x 1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Tiofarma B.V.  
Benjamin Franklinstraat 5-10  
3261 LW Oud-Beijerland  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

1 mg	42371
2 mg	42372
5 mg	42373
10 mg	42374
20 mg	42375

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

<[Kompletteras nationellt]>

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

13.09.2024