

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SOLU-CORTEF® 100 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää vaikuttavana aineena hydrokortisoninatriumsuksinaattia, joka vastaa 100 mg hydrokortisonia. Liuotettuna 100 mg kuiva-ainetta pakkauksessa olevaan liuottimeen (2 ml) saadaan pitoisuudeksi 50 mg/ml.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Solu-Cortef 100 mg sisältää 10,1 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

*Valmisteen kuvaus:* valkoinen jauhe.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Fysiologisena tukitoimenpiteenä lisämunuaisten vajaatoiminnan ja sokin kaltaisten tilojen ehkäisyssä ja hoidossa, riskipotilailla leikkausten yhteydessä, vaikeissa vammoissa, hydrokortisoni- tai kortisonihoitoa saaneilla tai saavilla potilailla (hätäleikkaukset, lisämunuaisten leikkaukset, vaikeat vammat, voimakkaat yleisinfektiot) sekä Addisonin taudissa (vaikeat yleisinfektiot, hätäleikkaukset, traumat).

Äkilliset yliherkkyysoireet (status asthmaticus, allergiset lääke-reaktiot), septiset yleisinfektiot (meningokokokin aiheuttama aivokalvotulehdus, Waterhouse-Friderichsen-syndrooma), tietyt suoraan hengenvaaralliset tilat, joissa uhkaa korjaantumaton sokki (ks. kohta 4.4).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Vakioannos on 100 mg hydrokortisonia. Jos tyydyttävää reaktiota ei ole saavutettu 15 - 30 minuutin kuluttua laskimoon annosta ja hieman pitemmän ajan kuluttua lihakseen annosta, potilaalle voi antaa vielä 50 - 100 mg Solu-Cortefia 1, 3, 6 ja 10 tuntia aloitusannoksen jälkeen.

Sokkitilojen hoitoon tarvitaan suurempi annos (250 mg - 1000 mg) hitaana laskimonsisäisenä injektiona. Yleisesti ottaen suuriannoksista kortikosteroidihoitoa tulisi jatkaa vain potilaan tilan vakiintumiseen asti – ei siis yleensä yli 48 - 72 tuntia.

Solu-Cortefin vaikutus saattaa olla normaalia suurempi potilaille, joilla on jokin maksasairaus, ja siksi heille on harkittava pienempää annostusta (ks. kohta 4.4).

Annostus lapsille määräytyy vakavissa tiloissa pikemminkin tilan vaikeusasteen kuin ruumiinpainon ja iän mukaan. Solu-Cortefia ei pidä antaa pienempiä määriä kuin 25 mg. Parenteraalisesta hoidosta on

mahdollisimman pian siirryttävä suun kautta annettavaan glukokortikoidihoitoon (esim. Medrol).

### Antotapa

Solu-Cortefin voi injisoida tai infusoida laskimoon tai injisoida lihakseen. Laskimonsisäistä injektiota suositellaan kiireellisissä hätätapauksissa.

Tarvittavat annokset vaihtelevat ja ne on säädettävä hoidettavan sairauden, sen vaikeusasteen ja potilaan hoitovasteen mukaisesti koko hoidon ajan. Hyöty–riski-päätös on tehtävä yksilöllisesti aika ajoin.

On käytettävä pienintä mahdollista kortikosteroidiannosta hoidettavan sairauden hallintaa varten mahdollisimman lyhyen aikaa. Oikea ylläpitoannos on määritettävä pienentämällä alkuperäistä lääkeannosta pienin askelin sopivin väliajoin, kunnes saavutetaan pienin annos, jolla saadaan ylläpidettyä riittävä kliininen vaste.

Tilanteen mentyä ohi olisi harkittava siirtymistä pitkävaikutteisempaan injektiovalmisteeseen tai suun kautta annettavaan valmisteeseen.

Jos pitkäaikaisen hoidon jälkeen lääkkeen käyttö on lopetettava, se on tehtävä asteittain, ei äkillisesti (ks. kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Hydrokortisoninatriumsuksinaattia ei saa antaa

- potilaille, joilla on systeeminen sieni-infektio.
- potilaille, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- intratekaalisesti paitsi osana tiettyjä kemoterapiaohjelmia (bentsyylialkoholia sisältäviä laimentimia ei saa käyttää).
- epiduraalitilaan.

Laskimon- ja lihaksensisäisen hydrokortisonihoidon suhteellisia vasta-aiheita ovat *herpes simplex*-keratiitti, äkilliset psykoosit, Cushingin oireyhtymä, maha- ja pohjukaisuuolihaavaumat, lehmärokko ja vesirokko.

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

#### **Immunosuppressiiviset vaikutukset / lisääntynyt infektioalttius**

Sellaisia potilaita, jotka altistuvat voimakkaalle stressille kortikosteroidihoidon jälkeen, tulisi tarkkailla huolellisesti lisämunaisten vajaatoiminnan kehittymisen havaitsemiseksi.

Kortikosteroidit saattavat lisätä infektioalttiutta, saattavat estää joidenkin tulehdusoireiden havaitsemisen, ja niiden käytön aikana saattaa syntyä uusia infektioita. Kortikosteroidien käyttö voi heikentää vastustuskykyä, ja infektioita voi olla vaikeaa paikantaa. Minkä tahansa taudinaiheuttajan, mukaan lukien virusten, bakteerien, sienien, alkueläinten tai loismatojen, aiheuttama infektio missä tahansa kehonosassa voi olla yhteydessä kortikosteroidien käyttöön joko yksinään tai yhdistettynä muihin immunosuppressiivisiin aineisiin, jotka vaikuttavat soluvälitteiseen tai humoraaliseen immunitettiin tai neutrofiilien toimintaan. Nämä infektiot voivat olla lieviä, mutta myös vakavia ja toisinaan kuolemaan johtavia.

Kortikosteroidiannosten suurentuessa tulehduksellisten komplikaatioiden esiintymistiheys kasvaa.

Immunosuppressiivista lääkehoitoa saava henkilö on terveitä alttiimpi infektioille. Esimerkiksi vesirokko ja tuhkarokko voivat olla taudinkuvaltaan tavanomaista vakavampia tai jopa kuolemaan johtavia kortikosteroidideja saavilla vastustuskyvyttömillä lapsilla tai aikuisilla.

Eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei saa antaa potilaalle, joka saa kortikosteroidideja immunosuppressiivisina annoksina. Tällaiselle potilaalle voi antaa tapettuja tai

inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, mutta hänen vasteensa niille voi olla heikentynyt. Tarvittava rokotus voidaan antaa potilaalle, joka saa kortikosteroideja ei-immunosuppressiivisina annoksina.

Hydrokortisoninatriumsuksinaattia tulisi käyttää aktiivisessa vaiheessa olevassa tuberkuloosissa vain fulminanteissa ja hajapesäkkeisissä tapauksissa yhdessä sopivan tuberkuloosilääkityksen kanssa. Kortikosteroidihoitoa tarvitsevaa potilasta, jolla on latenti tuberkuloosi tai tuberkuliinireaktiivisuutta, on seurattava tarkoin, koska sairaus saattaa aktivoitua uudelleen. Pitkäkestoisessa kortikosteroidihoidossa tällaiselle potilaalle olisi annettava kemoprofylaksia.

Kaposin sarkoomaa on raportoitu esiintyneen kortikosteroidihoitoa saaneilla potilailla. Kortikosteroidihoidon lopettaminen saattaa johtaa kliiniseen remissioon.

Kortikosteroidien merkitys septisessä sokissa on ollut kiistanalainen: aiemmissa tutkimuksissa on raportoitu sekä edullisia että haitallisia vaikutuksia. Sittenkin kortikosteroidiläsnä on esitetty olevan hyödyllinen potilaille, joilla on todettu septisen sokin lisäksi lisämunaisten vajaatoiminta. Kortikosteroidiläsnä rutiinikäyttöä septisessä sokissa ei kuitenkaan suositella. Systemaattinen katsaus, joka koski lyhytkestoista, suuriannoksista kortikosteroidihoitoa, ei tukenut tällaista kortikosteroidien käyttöä. Meta-analyysit ja yksi katsaus viittaavat kuitenkin siihen, että pidempi (5–11 päivän) pieniannoksinen kortikosteroidihoito saattaisi vähentää kuolleisuutta, etenkin potilailla, joilla on vasopressorihoitoa vaativa septinen sokki.

### **Immuunijärjestelmä**

Allergisia reaktioita saattaa ilmetä. Koska joillakin parenteraalista kortikosteroidihoitoa saaneilla potilailla on joissakin harvinaisissa tapauksissa ilmennyt ihoreaktioita ja anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita (esim. bronkospasmeja), asianmukaisesti varotoimiin on ryhdyttävä ennen tällaisen hoidon antoa, etenkin jos jokin lääke on aikaisemmin aiheuttanut potilaalle allergisen reaktion.

### **Umpieritys**

Kortikosteroidihoitoa saavalle potilaalle, joka altistuu poikkeavalle stressille, on annettava tavallista suurempi annostus nopeasti vaikuttavaa kortikosteroidia ennen stressitilannetta, sen aikana ja jälkeen.

Farmakologisten kortikosteroidiannosten pitkäaikainen anto saattaa jarruttaa hypotalamus-aivolisäkelisämunaaisakselin (HPA) toimintaa (sekundaarinen lisämunaaiskuoren vajaatoiminta). Tästä aiheutuvan lisämunaaiskuoren vajaatoiminnan aste ja kesto vaihtelevat potilaittain ja riippuvat annoksesta, antotiheydestä, annon ajankohdasta ja glukokortikoidihoidon kestosta.

Glukokortikoidihoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa myös akuutin, kuolemaan johtavan lisämunaisten vajaatoiminnan.

Lääkkeistä johtuvaa sekundaarista lisämunaaiskuoren vajaatoimintaa voidaan siis vähentää pienentämällä annostusta asteittain. Tämäntyyppinen suhteellinen vajaatoiminta voi kestää useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. Siksi hormonihoidon aloitettava uudestaan, jos tänä aikana ilmenee mikä tahansa stressitilanne.

Glukokortikoidihoidon äkillisestä lopettamisesta voi seurata myös ns. steroidihoidon lopetusoireyhtymä, joka ei ilmeisesti liity lisämunaaiskuoren vajaatoimintaan. Tämän oireyhtymän oireita ovat mm. ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, letargia, päänsärky, kuume, nivelkipu, ihon kesiminen, lihaskipu, painonmenetys ja/tai hypotensio. Näiden vaikutusten arvellaan johtuvan glukokortikoidipitoisuuden äkillisestä muutoksesta pikemminkin kuin pienestä kortikosteroidipitoisuudesta.

Koska glukokortikoidit voivat aiheuttaa Cushingin oireyhtymän tai pahentaa sitä, niiden käyttöä Cushingin oireyhtymää sairastavalle on vältettävä.

Kortikosteroidien vaikutus on tavanomaista voimakkaampi potilaalla, jolla on hypotyreoosi.

### **Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

Kortikosteroidit, myös hydrokortisoni, voivat suurentaa verensokeripitoisuutta, pahentaa potilaalla entuudestaan olevaa diabetesta ja altistaa pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavan potilaan diabetes mellitukselle.

### **Psyykkiset häiriöt**

Kortikosteroidien käyttöön voi liittyä psyykkisiä häiriöitä, kuten euforiaa, unettomuutta, mielialan vaihtelua, persoonallisuuden muutoksia, vaikeaa masennusta tai jopa selviä psykoottisia oireita. Kortikosteroidien käyttö voi pahentaa potilaalla entuudestaan olevaa tunne-elämän epävakaisuutta tai psykoottista taipumusta.

Systeemisten steroidien käytön yhteydessä voi ilmetä mahdollisesti vaikeita psyykkisiä haittavaikutuksia. Oireet ilmenevät tyypillisesti muutaman päivän tai viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Useimmat reaktiot häviävät joko annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen; spesifinen hoito voi tosin olla tarpeen. Kortikosteroidihoidon lopettamisen yhteydessä on raportoitu psyykkisiä vaikutuksia; esiintymistiheys on tuntematon. Potilasta on kehoitettava hakeutumaan lääkäriin tai potilasta hoitavaa henkilöä on kehoitettava viemään potilas lääkäriin, jos potilaalle ilmaantuu psyykkisiä oireita, erityisesti masentuneisuutta tai itsemurha-ajatuksia. Potilaan tai häntä hoitavan henkilön on tarkkailtava mahdollisia psyykkisiä oireita, joita voi ilmetä niin annoksen pienentämisen ja systeemisen steroidihoidon lopettamisen aikana kuin heti näiden jälkeenkin.

### **Hermosto**

Varovaisuutta on noudatettava kortikosteroidien käytössä potilaalle, jolla on kouristuskohtauksia.

Varovaisuutta on noudatettava kortikosteroidien käytössä potilaalle, jolla on *myasthenia gravis* (ks. myös myopatiaa koskeva tieto kohdassa Luusto, lihakset ja sidekudos).

Vaikeita lääketieteellisiä tapahtumia on raportoitu, kun valmistetta on annettu intratekaalisesti tai epiduraalitalaan.

Kortikosteroideja saavilla potilailla on raportoitu epiduraalista lipomatoosia, yleensä suuriannoksisen pitkäaikaiskäytön yhteydessä.

### **Silmät**

Varovaisuutta on noudatettava kortikosteroidien käytössä silmäherpespotilailla sarveiskalvon puhkeamisvaaran vuoksi.

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen. Sentraalinen seroosi korioretinopatia voi johtaa verkkokalvon irtaumaan.

Kortikosteroidien pitkäaikainen käyttö saattaa aiheuttaa posteriorisen subkapsulaarisen kaihin ja tumakaihin (erityisesti lapsille), eksoftalmuksen tai silmänpaineen nousua, joka voi johtaa glaukoomaan ja siihen mahdollisesti liittyvään näköhermovaurioon. Glukokortikoideja saavalla potilaalla voi ilmetä myös tavanomaista enemmän silmän sekundaarisia sieni- ja virusinfektioita.

### **Sydän**

Verenkiertojärjestelmään kohdistuvat glukokortikoidien haittavaikutukset, kuten dyslipidemia ja hypertensio, saattavat altistaa sellaisen hoidetun potilaan, jolla on entuudestaan kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, muillekin kardiovaskulaarisille vaikutuksille, silloin jos käytetty annos on suuri ja hoitojaksot pitkiä. Kortikosteroideja on siis käytettävä tällaiselle potilaalle harkiten, ja lisääntyneen riskin hallintaan on kiinnitettävä huomiota ja tehostettava tarvittaessa sydänseuranta. Kortikosteroidihoidon komplikaatioiden ilmaantuvuutta voidaan vähentää käyttämällä pientä annosta.

Jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, systeemisiä kortikosteroideja on käytettävä varoen ja vain jos ne ovat täysin välttämättömiä.

### **Verisuonisto**

Kortikosteroidien käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen trombooseja, mukaan lukien laskimotromboembolioita. Tämän vuoksi kortikosteroideja on käytettävä varoen potilaille, joilla on tai joilla saattaa olla alttius saada tromboembolinen sairaus.

Varovaisuutta on noudatettava steroidien käytössä potilaalle, jolla on hypertensio.

### **Ruoansulatuselimistö**

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa akuutin haimatulehduksen.

Vaikka suuriannoksiseen kortikoidihoitoon voi liittyä peptisen haavauman kehittyminen, se on harvinaista lyhytkestoisessa hoidossa. Mahalaukun happopitoisuuteen vaikuttava estohoito voi olla tarpeen.

Ei ole yleistä yksimielisyyttä siitä, johtuvatko hoidon aikana ilmenevät peptiset haavaumat kortikosteroideista sinänsä, mutta glukokortikoidihoito voi ainakin estää peptisen haavauman oireiden havaitsemista siten, että puhkeama tai verenvuoto voi ilmetä ilman merkittävää kipua. Glukokortikoidihoito saattaa estää peritoniitin tai ruoansulatuselimistön häiriöiden muiden merkkien tai oireiden (kuten puhkeaman, tukoksen tai haimatulehduksen) havaitsemista. Yhdistelmäkäyttö ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeiden) kanssa suurentaa ruoansulatuselimistön haavaumien kehittymisriskiä.

Varovaisuutta on noudatettava kortikosteroidien käytössä epäspesifisen haavaisen paksusuolitulehduksen yhteydessä, jos on olemassa perforaation, paiseen tai muun pyogeenisen infektion vaara. Erityistä varovaisuutta on noudatettava myös potilaalla, jolla on divertikuliitti, tuore suolianastomoosi, aktiivinen tai latentti peptinen haava.

### **Maksa ja sappi**

Mahdollisesti hoidon päättymisen jälkeen korjaantuvia maksa- ja sappihäiriöitä on raportoitu. Siksi potilasta on seurattava asianmukaisesti.

Hydrokortisonin vaikutus saattaa olla normaalia suurempi potilaille, joilla on jokin maksasairaus, koska näillä potilailla hydrokortisonin metabolia ja eliminaatio ovat merkittävästi vähentyneet.

### **Luusto, lihakset ja sidekudos**

Suurten kortikosteroidiannosten käytön yhteydessä on kuvattu akuutti myopatia. Se ilmenee useimmiten potilaalla, jolla on jokin hermo-lihasliitoksen sairaus (esim. *myasthenia gravis*) tai joka saa samanaikaista antikolinergistä hoitoa, kuten hermo-lihasliitosta salpaavia lääkeaineita (esim. pankuronium). Tällainen akuutti myopatia on yleistynyt, saattaa vaikuttaa silmä- ja hengityslihaksiin ja saattaa johtaa nelirajahalvaukseen. Kreatiinikinaasiarvo voi suurentua. Kliininen paraneminen tai toipuminen kortikosteroidihoidon lopettamisen jälkeen voi viedä viikoista vuosiin.

Pitkäaikaiseen ja suuriannoksiseen glukokortikoidihoitoon liittyy yleensä luukatoa. Varovaisuutta on noudatettava kortikosteroidien käytössä potilaalle, jolla on luukato.

Vaikka kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että kortikosteroidit nopeuttavat tehokkaasti multipplein skleroosin akuuttien pahenemisvaiheiden lievittymistä, kortikosteroidien vaikutusta sairauden tavanomaiseen kulkuun tai lopputulokseen ei ole vahvistettu. Tutkimusten mukaan merkittävän vaikutuksen saavuttamiseksi tarvitaan suhteellisen suuri kortikosteroidiannos (ks. kohta 4.2).

### **Munuaiset ja virtsatiet**

Varovaisuutta on noudatettava kortikosteroidien käytössä potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta.

## **Tutkimukset**

Jos suuriannoksista hydrokortisonihoitoa on jatkettava yli 48 - 72 tuntia, potilaalla saattaa esiintyä hypernatremiaa, verenpaineen kohoamista, suolan ja veden lisääntyntä kertymistä elimistöön ja kaliumin lisääntyntä eritystä. Tällöin voi olla suositeltavaa korvata Solu-Cortef toisella kortikosteroidivalmisteella (kuten metyyliprednisoloninatriumsuksinaattia sisältävällä valmisteella), joka aiheuttaa vain vähän tai ei lainkaan natriumin kertymistä elimistöön. Potilaan suolan käyttöä on ehkä rajoitettava ja ruokavalioon lisättävä kaliumia. Kaikki kortikosteroidit lisäävät kalsiumin eritystä.

## **Vammat ja myrkytykset**

Systeemisiä kortikosteroideja ei ole tarkoitettu eikä siten pidä käyttää traumaattisen aivovaurion hoitoon. Monikeskustutkimuksen tulosten mukaan kuolleisuus oli lisääntynyt 2 viikon ja 6 kuukauden kuluttua vammasta metyyliprednisoloninatriumsuksinaattia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tämän syy-yhteyttä metyyliprednisoloninatriumsuksinaattihoitoon ei ole vahvistettu.

## **Muuta**

Koska glukokortikoidihoidon komplikaatiot riippuvat annoksen koosta ja hoidon kestosta, on annos, hoidon kesto ja antotiheys (päivittäin/jaksoittain) päätettävä kussakin yksittäistapauksessa erikseen riski-hyötyarvion perusteella.

Hoidettava sairaus on pyrittävä saamaan hallintaan pienimmällä mahdollisella kortikosteroidiannoksella, ja annostusta on aikanaan pienennettävä asteittain.

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta. (Ks. kohta 4.5)

Varovaisuutta on noudatettava asetyylilisäsyylihapon ja ei-steroidisten tulehdusta lievittävien aineiden käytössä yhdessä kortikosteroidien kanssa (ks. kohta 4.5).

Feokromosytoomaan liittyviä kriisejä, jotka voivat olla kuolemaan johtavia, on raportoitu systeemisten kortikosteroidien annon jälkeen. Potilaille, joilla on epäilty tai todettu feokromosytooma, ei pidä antaa kortikosteroideja muutoin kuin asianmukaisen riski-hyöty-arvion jälkeen.

Kaikessa parenteraalisessa tai suun kautta annettavassa glukokortikoidihoidossa on noudatettava suurta varovaisuutta, jos potilaalla on diabetes, luukato, krooninen psykoosi, aktiivisessa vaiheessa oleva tuberkuloosi, munuaisvaurio tai tromboflebiittialttius.

Kortikosteroideja käytetään tavanomaisen hoidon lisänä, ne eivät korvaa sitä.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa tuumorilyysioireyhtymää (TLS) on raportoitu syöpää (mukaan lukien hematologiset syövät ja kiinteät kasvaimet) sairastavilla potilailla käytettäessä systeemisiä kortikosteroideja joko pelkästään tai yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa. Potilaita, joilla on suuri tuumorilyysioireyhtymän riski (kuten potilailla, joilla on nopeakasvuisia kasvaimia tai suuri kasvaintaakka tai jotka ovat herkkiä sytostaattisille aineille), on seurattava tarkasti ja ryhdyttävä asianmukaisiin varotoimiin.

## **Pediatriset potilaat**

Pitkäaikaista glukokortikoidihoitoa saavien imeväisten ja lasten kasvua ja kehitystä on seurattava tarkoin.

Pitkäaikainen, päivittäinen jaettuina annoksina annettava glukokortikoidihoito saattaa hidastaa lapsen kasvua. Tällaista hoitoa tulisi antaa vain kaikkein vakavimmissa käyttöaiheissa.

Kallonsisäisen paineen kohoamisriski on erityisen suuri pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa saavilla imeväisillä ja lapsilla.

Suuret kortikosteroidiannokset voivat aiheuttaa lapselle haimatulehduksen.

Keskosilla raportoitiin hydrokortisonin annon jälkeen hypertrofista kardiomyopatiaa, joten näille potilaille pitää tehdä asianmukaiset diagnostiset tutkimukset, ja potilaan sydämen toimintaa ja rakennetta pitää seurata.

#### Tietoa apuaineista

Solu-Cortef 100 mg sisältää 10,1 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 0,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

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

Hydrokortisoni metaboloituu 11 $\beta$ -hydroksisteroididehydrogenaasi tyyppin 2 (11 $\beta$ -HSD2) ja sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymien välityksellä. CYP3A4-entsyymi katalysoi steroidien 6 $\beta$ -hydroksylaatiota; tämä on sekä endogeenisten että synteettisten kortikosteroidien metabolielle välttämätön vaiheen (faasin) I reaktio. Monet muut yhdisteet ovat myös CYP3A4:n substraatteja, joista joidenkin on osoitettu muuttavan glukokortikoidien metaboliaa indusoimalla (voimistussäätely eli up-regulation) CYP3A4-entsyymiä tai estämällä sitä.

**CYP3A4:N ESTÄJÄT:** saattavat vähentää hydrokortisonin maksapuhdistumaa ja suurentaa sen pitoisuutta plasmassa. Jos potilas käyttää jotakin CYP3A4:n estäjää (esim. ketokonatsolia, itrakonatsolia, klaritromysiiniä tai greippimehua), hydrokortisoniannosta voidaan joutua pienentämään steroiditoksisuuden välttämiseksi.

**CYP3A4:N INDUKTORIT:** saattavat suurentaa hydrokortisonin maksapuhdistumaa ja pienentää sen pitoisuutta plasmassa. Jos potilas käyttää jotakin CYP3A4:n induktoria (esim. rifampisiiniä, karbamatsepiiniä, fenobarbitaalia tai fenytoiiniä), hydrokortisoniannosta voidaan joutua suurentamaan halutun vasteen saavuttamiseksi.

**CYP3A4-SUBSTRAATIT:** Elimistössä oleva toinen CYP3A4-substraatti voi vaikuttaa hydrokortisonin maksapuhdistumaan, jolloin annostusta on muutettava vastaavasti. Haittatapahtumia, joita ilmenee käytettäessä näitä lääkeaineita yksinään, esiintyy todennäköisemmin yhteiskäytössä.

**MUUT KUIN CYP3A4-VÄLITTEISET VAIKUTUKSET:** Jäljempänä olevassa taulukossa 1 on kuvattu hydrokortisoniin liittyviä muita yhteisvaikutuksia ja vaikutuksia.

Taulukossa 1 on lueteltu ja kuvattu hydrokortisonin yleisimmät ja/tai kliinisesti tärkeimmät lääkeyhteisvaikutukset ja vaikutukset.

#### **Taulukko 1. Hydrokortisonin tärkeät lääkkeisiin tai muihin aineisiin liittyvät yhteisvaikutukset/vaikutukset**

| <b>Lääkeaineen ryhmä tai tyyppi<br/>- LÄÄKEAINE tai AINE</b> | <b>Yhteisvaikutus/vaikutus</b>   |
|--|--|
| Bakteerilääke<br>- ISONIATSIDI                               | CYP3A4:N ESTÄJÄ  |
| Antibiootti, tuberkuloosilääke<br>- RIFAMPISIINI             | CYP3A4:N INDUKTORI   |
| Antikoagulantit (suun kautta annettavat)                     | Kortikosteroidit vaikuttavat suun kautta annettaviin antikoagulantteihin vaihtelevasti. Samanaikaisessa kortikosteroidi- ja antikoagulanttilääkityksessä on raportoitu sekä lisääntyneitä että vähentyneitä antikoagulanttivaikutuksia. Siksi verenhyttymisarvoja olisi seurattava, jotta toivottu antikoagulanttivaikutus pystyttäisiin säilyttämään. |
| Antikonvulsiviset lääkkeet<br>- KARBAMATSEPIINI              | CYP3A4:N INDUKTORI (ja SUBSTRAATTI)  |
| Antikonvulsiviset lääkkeet                                   | CYP3A4:N INDUKTORIT  |

| Lääkeaineen ryhmä tai tyyppi<br>- LÄÄKEAINE tai AINE   | Yhteisvaikutus/vaikutus  |
|--|--|
| - FENOBARBITAALI<br>- FENYTOIINI   |  |
| Antikolinergiset aineet<br>- HERMO-LIHASLIITOKSEN<br>SALPAAJAT                                   | Kortikosteroidit saattavat vaikuttaa antikolinergisten aineiden tehoon.<br>1) Akuuttia myopatiaa on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti suuria kortikosteroidiannoksia ja antikolinergisiä aineita, kuten hermo-lihasliitoksen salpaajia (ks. lisätietoa kohdasta 4.4, Luusto, lihakset ja sidekudos).<br>2) Kortikosteroideja käyttävillä potilailla on raportoitu pankuroniumin ja vekuroniumin hermo-lihasliitosta salpaavien vaikutusten kumoutumista. Tämä yhteisvaikutus saattaa olla odotettavissa kaikkien kilpailevien hermo-lihasliitoksen salpaajien käytön yhteydessä. |
| Antikolinesteraasit  | Steroidit saattavat vähentää antikolinesteraasien vaikutuksia potilailla, joilla on <i>myasthenia gravis</i> .   |
| Diabeteslääkkeet   | Koska kortikosteroidit saattavat suurentaa verensokeripitoisuutta, diabeteslääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan.  |
| Antiemetit<br>- APREPITANTTI<br>- FOSAPREPITANTTI  | CYP3A4:N ESTÄJÄT (ja SUBSTRAATIT)  |
| Sienilääkkeet<br>- ITRAKONATSOLI<br>- KETOKONATSOLI  | CYP3A4:N ESTÄJÄT (ja SUBSTRAATIT)  |
| Viruslääkkeet<br>- HIV-PROTEAASIN<br>ESTÄJÄT   | CYP3A4:N ESTÄJÄT (ja SUBSTRAATIT)<br>1) Proteaasin estäjät, kuten indinaviiri ja ritonaviiri, saattavat suurentaa plasman kortikosteroidipitoisuutta.<br>2) Kortikosteroidit saattavat indusoida HIV-proteaasin estäjien metaboliaa, jolloin näiden pitoisuus plasmassa pienenee.  |
| Farmakokinetiikan tehostajat<br>- kobisistaatti  | CYP3A4:n estäjät   |
| Aromataasin estäjät<br>- AMINOGLUTETIMIDI  | Aminoglutetimidin indusoima lisämunuaisen suppressio saattaa pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia endokriinisiä muutoksia.   |
| Kalsiuminestäjä<br>- DILTIAATSEEMI   | CYP3A4:N ESTÄJÄ (ja SUBSTRAATTI)   |
| Sydänglykosidit<br>- DIGOKSIINI  | Kortikosteroidien ja sydänglykosidien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hypokalemiaan liittyvää sydämen rytmihäiriöiden ja digitalistoksisuuden riskiä. Jos potilas saa jotakin tällaista yhdistelmääläkitystä, seerumin elektrolyytit (erityisesti kaliumpitoisuus) on määritettävä usein.   |
| Estrogeenit (mukaan lukien<br>estrogeeniä sisältävät suun kautta<br>otettavat ehkäisyvalmisteet) | CYP3A4:N ESTÄJÄ (ja SUBSTRAATTI)<br>Estrogeenit saattavat voimistaa hydrokortisonin vaikutuksia suurentamalla transkortiinipitoisuutta ja siten vähentämällä metaboloitavissa olevan hydrokortisonin määrää. Hydrokortisonin annostusta on ehkä muutettava, jos estrogeenejä lisätään stabiiliin annostusohjelmaan tai niiden käyttö lopetetaan.   |
| - GREIPPIMEHU  | CYP3A4:N ESTÄJÄ  |
| Immunosuppressantti<br>- SIKLOSPORIINI   | CYP3A4:N ESTÄJÄ (ja SUBSTRAATTI)<br>Sekä siklosporiinin että kortikosteroidin aktiivisuus saattaa lisääntyä näiden kahden lääkeaineen samanaikaisessa käytössä. Tällaisessa samanaikaisessa käytössä on raportoitu kouristuksia.   |
| Immunosuppressantti<br>- SYKLOFOSFAMIDI<br>- TAKROLIMUUSI  | CYP3A4:N SUBSTRAATIT   |
| Makrolidiantibiootti<br>- KLARITROMYSIINI<br>- ERYTROMYSIINI                                     | CYP3A4:N ESTÄJÄT (ja SUBSTRAATIT)  |
| Makrolidiantibiootti   | CYP3A4:N ESTÄJÄ  |

| Lääkeaineen ryhmä tai tyyppi<br>- LÄÄKEAINE tai AINE                   | Yhteisvaikutus/vaikutus   |
|--|---|
| - TROLEANDOMYSIINI   |   |
| NSAID-LÄÄKKEET<br>- suuriannoksinen<br>ASETYYLISALISYYLIHAPPO<br>(ASA) | 1) Kortikosteroidien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen anto saattaa suurentaa ruoansulatuskanavan verenvuotojen ja haavautumien ilmaantuvuutta.<br>2) Kortikosteroidit saattavat suurentaa suuriannoksisen asetyylisalisyylihapon puhdistumaa, mikä voi pienentää seerumin salisylaattipitoisuutta. Kortikosteroidihoidon lopettaminen voi suurentaa seerumin salisylaattipitoisuutta, mikä voi suurentaa salisylaattitoksisuuden riskiä.   |
| Kaliumhukkaa aiheuttavat aineet  | Kortikosteroidien ja kaliumhukkaa aiheuttavien aineiden (kuten diureettien) samanaikaisessa annossa potilasta on seurattava tiiviisti hypokalemian kehittymisen varalta. Hypokalemian riski on suurentunut myös kortikosteroidien ja amfoterisiini B:n, ksantiinien tai beeta-2-agonistien samanaikaisessa käytössä. Amfoterisiini B:n ja hydrokortisonin samanaikaisen käytön jälkeen on joissakin tapauksissa raportoitu sydämen suurentumista ja kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. |

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Jotkin eläinkokeet ovat osoittaneet, että kortikosteroidien, mukaan lukien hydrokortisonin, suuret annokset emolle voivat aiheuttaa sikiölle epämuodostumia. Kortikosteroidien anto raskaana oleville naisille ei kuitenkaan näytä aiheuttavan synnynnäisiä poikkeavuuksia. Koska hydrokortisoninatriumsuksinaatilla ei ole tehty riittäviä tutkimuksia, tätä lääkevalmistetta saa käyttää raskausaikana vasta kun hyöty–riskisuhde äidille ja sikiölle on arvioitu tarkoin. Kliinisessä käytössä ihmisellä ei ole kuitenkaan todettu samanlaisia sikiön epämuodostumia kuin eläimillä.

Kortikosteroidit kulkeutuvat helposti istukan läpi. Joissakin retrospektiivisissä tutkimuksissa on todettu, että kortikosteroideja saaneille äideille syntyy tavanomaista enemmän syntymäpainoltaan pieniä lapsia. Ihmisellä pienen syntymäpainon riski näyttää liittyvän annokseen, ja riskiä voidaan pienentää antamalla pienempi kortikosteroidiannos. Lasta, jonka äiti on saanut huomattavia kortikosteroidimääriä raskausaikana, olisi tarkkailtava huolellisesti ja hänet olisi tutkittava lisämunuaisten vajaatoiminnan poissulkemiseksi.

Kortikosteroidien vaikutuksesta synnytykseen ei ole tietoa.

Kaihia on todettu imeväisillä, joiden äiti on saanut raskauden aikana pitkäaikaista kortikosteroidihoitoa.

##### Imetys

Kortikosteroidit erittyvät ihmisen rintamaitoon.

Tätä lääkevalmistetta saa käyttää imetysaikana vasta kun hyöty–riskisuhde äidille ja imeväiselle on arvioitu tarkoin.

##### Hedelmällisyys

Kortikosteroidien on eläinkokeissa osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kortikosteroidien vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole systemaattisesti tutkittu. Sellaiset haittavaikutukset kuten pyörtyminen, huimaus ja kouristukset ovat mahdollisia kortikosteroidien käytön yhteydessä. Jos näitä ilmenee, potilaan ei pidä ajaa tai käyttää koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Lääkkeen haittavaikutuksella tarkoitetaan lääkkeen aiheuttamaa tahatonta ja haitallista vaikutusta. Myyntiluvan haltija on määrittänyt jäljempänä esitetyt Solu-Cortef -valmisteen haittavaikutukset esiintymistiheydeltään tuntemattomaksi. Yliherkkyysoireita saattaa esiintyä hoidon alussa. Vakavia infektioita, mukaan lukien opportunistisia infektioita, voi myös esiintyä kortikosteroidihoidon aikana. Muita haittavaikutuksia, kuten feokromosytoomaan liittyviä kriisejä, kouristuksia, patologisia ja selkärangan kompressiomurtumia, peptistä haavaa (joka voi perforoitua tai vuotaa verta), jännerepeämää, psyykkisiä ja psykoottisia häiriöitä, Cushingin tautia muistuttavia tiloja, heikentynyttä glukoosin sietokykyä, silmänsisäisen paineen nousua, kaihia, ihon atrofiaa ja nesteretentiota, voi esiintyä.

Seuraavat haittavaikutukset ovat tyypillisiä kaikille systeemisille kortikosteroideille, eikä haittavaikutuksen mainitseminen tässä yhteydessä tee siitä erityisen tyypillistä Solu-Cortefille.

| <b>Haittavaikutustaulukko</b>   |   |
|---|---|
| <b>Elinjärjestelmäluokitus</b>  | <b>Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>  |
| <b>Infektiot</b>  | Opportunistiset infektiot, infektio   |
| <b>Hyvän ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b> | Kaposin sarkooma (raportoitu esiintyneen kortikosteroidihoitoa saaneilla potilailla)  |
| <b>Veri ja imukudos</b>   | Leukosytoosi  |
| <b>Immuunijärjestelmä</b>   | Lääkkeen aiheuttama yliherkkyys, anafylaktinen reaktio ja anafylaktoidinen reaktio  |
| <b>Umpieritys</b>   | Cushingin tautia muistuttava tila, hypotalamus-aivolisäkelisämunuaisakselin suppressio, steroidihoidon lopetusoireyhtymä  |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>  | Metabolinen asidoosi, natriumretentio, nesteretentio, hypokaleeminen alkaloosi, dyslipidemia, heikentynyt glukoosin sietokyky, insuliinin (tai suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) tarpeen kasvu, lipomatoosi, ruokahalun voimistuminen (mikä voi nostaa painoa)   |
| <b>Psyykkiset häiriöt</b>   | Mielialahäiriö (mukaan lukien masennus, euforinen mieliala, affektilabiilius, lääkeriippuvuus, itsemurha-ajatukset), psykoottinen häiriö (mukaan lukien mania, harhaluulot, aistiharhat ja skitsofrenia), mielenterveyshäiriö, persoonallisuuden muutos, sekavuustila, ahdistuneisuus, mielialan vaihtelut, poikkeava käytös, unettomuus, ärtyisyys |
| <b>Hermosto</b>   | Epiduraalinen lipomatoosi, kallonsisäisen paineen kohoaminen, hyvänlaatuinen kallonsisäinen hypertensio, kouristuskohtaus, muistinmenetykset, kognitiivinen häiriö, heitehuimaus, päänsärky   |
| <b>Silmät</b>   | Sentraalinen seroosi korioretinopatia, kaihi, glaukooma, eksoftalmus, näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)   |
| <b>Kuulo ja tasapainoelin</b>   | Kiertohuimaus   |
| <b>Sydän</b>  | Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (sille alttiilla potilailla), hypertrofinen kardiomyopatia keskosilla  |
| <b>Verisuonisto</b>   | Tromboosi, hypertensio, hypotensio  |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>                             | Keuhkoembolia, gasping-oireyhtymä, hikka  |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>   | Peptinen haava (joka voi perforoitua ja vuotaa verta), suolen puhkeaminen, verenvuoto mahalaukusta, haimatulehdus, ruokatorvitulehdus; vatsan pingotus, vatsakipu, ripuli, dyspepsia, pahoinvointi  |

|  |   |
|--|---|
| <b>Iho ja ihonalainen kudος</b>                      | Angioedeema, hirsutismi, petekia, mustelmat, ihon atrofia, punoitus, liihakiloilu, ihon arpijuovat ( <i>striae</i> ), ihottuma, kutina, nokkosihottuma, akne, ihon hypopigmentaatio   |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>                 | Lihashyökkös, lihaskipu, myopatia, lihasten atrofia, luukato, osteonekroosi, patologinen murtuma, neuropaattinen nivelsairaus, nivelkipu, kasvun hidastuminen   |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>                       | Feokromosytoomaan liittyvä kriisi, joka voi olla kuolemaan johtava (ks. kohta 4.4)  |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                     | Kuukautiskierron epäsäännöllisyys   |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> | Huonontunut paraneminen, ääreisturvotus, väsymys, sairautentunne, pistokohdan reaktio   |
| <b>Tutkimukset</b>                                   | Kohonnut silmänpaine, heikentynyt hiilihydraattitoleranssi, kaliumin määrän lasku veressä, kalsiumin määrän lisääntyminen virtsassa, suurentuneet alaniiniaminotransferaasin (ALAT), aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) ja veren alkalisen fosfataasin arvot, suurentunut veren urea-arvo, reaktioiden vaimeneminen ihotesteissä*, painon nousu |
| <b>Vammat ja myrkytykset</b>                         | Selkärangan kompressiomurtuma, jännerepeämä   |

\* Ei ole suositeltu MedDRA-termi

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Kortikosteroidien akuuttiin yliannostukseen ei liity mitään kliinistä oireyhtymää. Mahdolliseen yliannostukseen ei ole saatavilla spesifistä vastalääkettä vaan hoito on elintoimintoja tukevaa ja oireenmukaista.

Hydrokortisoni on dialysoitavissa.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hydrokortisoni, ATC-koodi: H02AB09

*Vaikutusmekanismi:* Hydrokortisoni lievittää tulehdusta ja allergiaoireita sekä heikentää immuunijärjestelmää. Vaikutusmekanismia ei ole täysin selvitetty.

Sekä luonnolliset että synteettiset glukokortikoidit ovat lisämunuaiskuoren steroideja.

Luonnollisia glukokortikoideja (hydrokortisonia ja kortisonia), joilla on myös suolaa pidättäviä ominaisuuksia, käytetään korvaushoitoon lisämunuaiskuoren vajaatoiminnassa. Niiden synteettisiä analogeja käytetään monien elinjärjestelmien sairauksissa lähinnä tulehdusta lievittävien vaikutusten vuoksi.

Hydrokortisoninatriumsuksinaatilla on samat metaboliset ja tulehdusta lievittävät vaikutukset kuin hydrokortisonilla. Parenteraalisesti ja ekvimolaarisina määrinä annettuina näiden kahden yhdisteen biologinen aktiivisuus on sama. Hydrokortisonin natriumsuksinaattiesteri liukenee erittäin hyvin veteen, mikä mahdollistaa suurten hydrokortisoniannosten välittömän annon laskimoon pienessä määrässä laimenninta; tästä on erityistä hyötyä silloin, kun veren hydrokortisonipitoisuus on saatava nopeasti suureksi. Laskimoon injisoidun hydrokortisoninatriumsuksinaatin vaikutukset alkavat näkyä yhden tunnin kuluessa ja kestävät vaihtelevan ajan.

Glukokortikoideilla on voimakkaita ja vaihtelevia metabolisia vaikutuksia. Tämän lisäksi ne muuntavat elimistön immuunivastetta erilaisiin ärsykkeisiin.

Metyyliprednisoloninatriumsuksinaatin ja hydrokortisoninatriumsuksinaatin suhteellinen voimakkuus, mikä näkyy eosinofiilimäärän pienenemisenä, on laskimoon annon jälkeen 5:1. Tämä on yhdenmukaista suun kautta annetun metyyliiprednisolonin ja hydrokortisonin suhteellisen voimakkuuden kanssa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Kun terveille miespuolisille tutkimushenkilöille annettiin yksi yli 20 mg:n hydrokortisoninatriumsuksinaattiannos laskimoon, hydrokortisonin farmakokinetiikka oli epälineaarista. Taulukossa 2 on hydrokortisonin vastaavat farmakokineettiset parametrit.

**Taulukko 2. Hydrokortisonin keskimääräiset (keskihajonta) farmakokineettiset parametrit laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen**

|  | Terveet aikuiset miehet (21–29 vuotta; N = 6) |            |             |             |
|--|---|------------|-------------|-------------|
|  | 5   | 10         | 20          | 40          |
| Annos (mg)                                       |   |            |             |             |
| Kokonaisaltistus ( $AUC_{0-\infty}$ ; ng·h/ml)   | 410 (80)                                      | 790 (100)  | 1 480 (310) | 2 290 (260) |
| Puhdistuma (CL; ml/min/m <sup>2</sup> )          | 209 (42)                                      | 218 (23)   | 239 (44)    | 294 (34)    |
| Vakaan tilan jakautumistilavuus ( $V_{dss}$ ; l) | 20,7 (7,3)                                    | 20,8 (4,3) | 26,0 (4,1)  | 37,5 (5,8)  |
| Eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ; h)   | 1,3 (0,3)                                     | 1,3 (0,2)  | 1,7 (0,2)   | 1,9 (0,1)   |

$AUC_{0-\infty}$  = kuvaajan alapuolelle jäävä pinta-ala nolla-aikapisteestä äärettömään.

### Imeytyminen

Kun hydrokortisoninatriumsuksinaattia annettiin terveille miespuolisille tutkimushenkilöille kerta-annoksena laskimoon 5, 10, 20 ja 40 mg, keskimääräiset huippupitoisuudet 10 minuutin kuluttua olivat vastaavasti 312, 573, 1 095 ja 1 854 ng/ml. Lihakseen annettu hydrokortisoninatriumsuksinaatti imeytyy nopeasti.

### Jakautuminen

Hydrokortisoni jakautuu laajalti kudoksiin, läpäisee veri-aivoesteen ja erittyy rintamaitoon. Hydrokortisonin vakaan tilan jakautumistilavuus oli noin 20–40 l (taulukko 2). Hydrokortisoni sitoutuu glykoproteiini transkortiiniin (eli kortikosteroideja sitovaan globuliiniin) ja albumiiniin. Hydrokortisoni sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin noin 92-prosenttisesti.

Lihakseen annetun Solu-Cortef-annoksen jälkeen huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 30 - 60 minuutissa. Hormonin vapaa, sitoutumaton osa määrää biologisen aktiivisuuden, kun taas sitoutunut osa toimii varastona.

### Metabolia

Hydrokortisoni (eli kortisoli) metaboloituu  $11\beta$ -HSD2:n välityksellä kortisoniksi ja edelleen dihydrokortisoniksi ja tetrahydrokortisoniksi. Muita metaboliitteja ovat dihydrokortisoli,  $5\alpha$ -dihydrokortisoli, tetrahydrokortisoli ja  $5\alpha$ -tetrahydrokortisoli. Kortisoni voidaan muuntaa kortisoliksi  $11\beta$ -hydroksisteroididehydrogenaasi tyypin 1 ( $11\beta$ -HSD1) välityksellä.

Hydrokortisoni metaboloituu CYP3A4:n välityksellä myös 6 $\beta$ -hydroksikortisoliksi (6 $\beta$ -OHF). 6 $\beta$ -OHF:n osuus kaikista muodostuneista metaboliiteista oli 2,8–31,7 %, mikä kertoo suuresta yksilöiden välisestä vaihtelusta.

#### Erittyminen

Hydrokortisoni metaboloituu pääasiassa maksassa. Laskimoon tai lihakseen annetusta annoksesta erittyy virtsaan 24 tunnissa 22 – 30 %. Jos lääkeainepitoisuus veressä on saatava pysymään tasaisen suurena, laskimon- tai lihaksensisäinen annos on annettava 4 – 6 tunnin välein.

Annettu annos erittyy lähes kokonaan 12 tunnissa. Havaintojen mukaan lihakseen annettu hydrokortisoninatriumsuksinaatti erittyy lähes samalla tavalla kuin laskimoon injisoitu.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Karsinogeenisuus

Hydrokortisoni ei lisännyt uros- ja naarasrotilla kasvainten ilmaantuvuuksia 2-vuotisen karsinogeenisuustutkimuksen aikana.

#### Mutageenisuus

Kortikosteroidit on steroidihormonien luokka, johon hydrokortisoni kuuluu ja joka on yhdenmukaisesti negatiivinen bakteerien mutageenisuustesteissä. Hydrokortisoni ja deksametasoni aiheuttivat kromosomipoikkeavuuksia *in vitro* ihmisen lymfosyyteissä ja *in vivo* hiirissä. Näiden löydösten biologinen merkitys on kuitenkin epäselvä, koska hydrokortisoni ei lisännyt uros- ja naarasrotilla kasvainten ilmaantuvuuksia 2-vuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa. Fludrokortisoni (9 $\alpha$ -fluorohydrokortisoni, joka muistuttaa rakenteeltaan hydrokortisonia) oli negatiivinen ihmisen lymfosyyteillä tehdyssä kromosomipoikkeavuustestissä.

#### Lisääntymistoksisuus

Kortikosteroidien on osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä rotilla. Urosrottien nahan alle injisoitiin 0, 10 ja 25 mg/kg/vrk kortikosteronia kerran vuorokaudessa 6 viikon ajan, ja nämä urosrotat paritettiin hoitamattomien naaraiden kanssa. Päivän 15 jälkeen suurin annos pienennettiin 20 mg:aan/kg/vrk. Kohdun suun limatulppien havaittiin vähenevän, mikä on saattanut johtua apuelinten painon pienenemisestä. Implantaatioiden ja elävien sikiöiden lukumäärä väheni.

Kortikosteroidien on osoitettu olevan teratogeenisiä monille lajeille, silloin kun annos on vastannut ihmisen annosta. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa glukokortikoidien on osoitettu lisäävän epämuodostumien (suulakihalkioiden, luuston epämuodostumien) ilmaantuvuutta, alkioiden ja sikiöiden letaliteettia (esim. resorptioiden lisääntyminen) ja sikiön kasvun hidastumista. Hydrokortisonin havaittiin aiheuttavan kitalakihalkioita, kun sitä annettiin tiineille hiirille ja hamstereille organogeneesin aikana.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Injektiokuiva-aine:*

Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti

Dinatriumfosfaatti

Natriumhydroksidi

#### *Liutin:*

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tiedossa.

### 6.3 Kestoaika

*Injektiokuiva-aine:* 4 vuotta.

*Käyttövalmis liuos:* 24 tuntia huoneenlämmössä.

### 6.4 Säilytys

*Injektiokuiva-aine:* Säilytä alle 25 °C.

*Käyttövalmis liuos:* Säilytä valolta suojattuna.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin I hydrolyyttisestä lasista valmistettu Act-O-Vial-injektiopullo, jossa on butyylikumisuljin.

Pakkaus: 100 mg injektiokuiva-ainetta ja 2 ml liuotinta.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

*Käyttöohje*

- 1) Paina muovinen aktivaattori alas niin, että laimennin painuu injektiopullon alaosaan.
- 2) Kääntele pulloa varovasti siten, että Solu-Cortef liukenee.
- 3) Poista tulpan suojamuovi.
- 4) Puhdista tulpan pinta antibakteerisella aineella.

**Huomaa: Saata vaiheet 1–4 loppuun ennen kuin etenet.**

- 5) Työnnä injektioneula suorassa kulmassa tulpan keskiosan läpi niin, että neulankärki näkyy juuri ja juuri.
- 6) Käännä pullo ylösalaisin ja vedä lääkeannos ruiskuun.

Solu-Cortefin voi lisätä myös infuusioliuoksiin: sen voi joko ruiskuttaa suoraan infuusioletkuun, jolloin saadaan nopea vaikutus, tai sekoittaa infuusioliuokseen hitaampaa tiputusta varten.

Solu-Cortefin kanssa yhteensopivia liuoksia ovat 5-prosenttinen glukoosi-infuusioneste, 0,9-prosenttinen natriumkloridi-infuusioneste ja näiden kahden 1:1 seos.

Tarkasta parenteraaliset valmisteet aina ennen käyttöä silmämääräisesti partikkeleiden ja värinmuutosten varalta, jos se vain on liuoksen ja säilytysastian puolesta mahdollista.

Käytä vain täysin kirkasta liuosta.

Hävitä käyttämätön yli vuorokauden vanha liuos.

Älä käytä valmistetta kestoajan päätyttyä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

2334

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.10.1965  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä 30.1.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.8.2023