

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SOLU-CORTEF® 250 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
SOLU-CORTEF® 500 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää vaikuttavana aineena hydrokortisoninatriumsuksinaattia, joka vastaa 250 mg hydrokortisonia. Liuotettuna 250 mg kuiva-ainetta pakkauksessa olevaan liuottimeen (2 ml) saadaan pitoisuudeksi 125 mg/ml.

Yksi injektiopullo sisältää vaikuttavana aineena hydrokortisoninatriumsuksinaattia, joka vastaa 500 mg hydrokortisonia. Liuotettuna 500 mg kuiva-ainetta pakkauksessa olevaan liuottimeen (4 ml) saadaan pitoisuudeksi 125 mg/ml.

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

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).
- epiduraalitalaan.

Laskimon- ja lihaksensisäisen hydrokortisonihoidon suhteellisia vasta-aiheita ovat *herpes simplex* -keratiitti, äkilliset psykoosit, Cushingin oireyhtymä, maha- ja pohjukaissuolihaavaumat, 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 lisämunuaisten 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, sienten, 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 kortikosteroidija saavilla vastustuskyvyttömillä lapsilla tai aikuisilla.

Eläviä tai heikennettyjä eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei saa antaa potilaalle, joka saa kortikosteroidia 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 kortikosteroidia 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.

Kaposen 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. Sittemmin kortikosteroidilisän on esitetty olevan hyödyllinen potilaille, joilla on todetun septisen sokin lisäksi lisämunuaisten vajaatoiminta. Kortikosteroidilisän 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-aivolisäke-lisämunuaissakselin (HPA) toimintaa (sekundaarinen lisämunuaisskuoren vajaatoiminta). Tästä aiheutuvan lisämunuaisskuoren vajaatoiminnan aste ja kesto vaihtelevat potilaittäin ja riippuvat annoksesta, antotiheydestä, annon ajankohdasta ja glukokortikoidihoidon kestosta.

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

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

Glukokortikoidihoidon äkillisestä lopettamisesta voi seurata myös ns. steroidihoidon lopetusoireyhtymä, joka ei ilmeisesti liity lisämunuaisskuoren vajaatoimintaan. Tämän oireyhtymän oireita ovat mm. ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, letargia, päänsärky, kuume, nivelkipu, ihon kesiminen, lihaskipu, painonmenetykset 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 diabeteksen 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 epiduraalitaalain.

Kortikosteroideja saavilla potilailla on raportoitu epiduraalista lipomatoosia, yleensä suuriannoksen 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 hoitajaksot pitkiä. Kortikosteroideja on siis käytettävä tällaiselle potilaalle harkiten, ja lisääntyneen riskin hallintaan on kiinnitettävä huomiota ja tehostettava tarvittaessa sydänseurantaa. 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 hengityselimiin ja saattaa johtaa neliraajahalvaukseen. Kreatiiniiniin arvo 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 multippelin 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 lisääntynyttä kertymistä elimistöön ja kaliumin lisääntynyttä eritystä. Tällöin voi olla suositeltavaa korvata Solu-Cortef toisella kortikosteroidivalmisteella (kuten metyyliiprednisoloninatriumsuksinaattia 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 metyyliiprednisoloninatriumsuksinaattia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Tämän syy-yhteyttä metyyliiprednisoloninatriumsuksinaattihoitoon 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 asetyylilisisyylihapon 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.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla bentsyylialkoholiin (säilytysaine) on yhdistetty vakavia haittatapahtumia, mukaan lukien gasping-oireyhtymä ja kuolema. Vaikka tämän valmisteeseen tavalliset terapeuttiset annokset sisältävät huomattavasti vähemmän bentsyylialkoholia kuin ne annokset, joiden yhteydessä on raportoitu gasping-oireyhtymää, ei pienintä mahdollista toksista bentsyylialkoholiannosta tunneta. Bentsyylialkoholitoksisuuden riski riippuu annoksesta ja maksan ja munuaisten kyvystä tehdä bentsyylialkoholi myrkyttömäksi. Keskokset ja alipainoiset imeväiset saattavat olla herkempiä bentsyylialkoholin toksisuudelle.

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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Hydroksikortisoni metaboloituu 11 β -hydroksisteroididehydrogenaasi tyypin 2 (11 β -HSD2) ja sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymin välityksellä. CYP3A4-entsyymi katalysoi steroidien 6 β -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

Lääkeaineen ryhmä tai tyyppi - LÄÄKEAINE tai AINE	Yhteisvaikutus/vaikutus
Bakteerilääke - ISONIATSIDI	CYP3A4:N ESTÄJÄ
Antibiootti, tuberkuloosilääke - 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 verenhiyytymisarvoja olisi seurattava, jotta toivottu antikoagulanttivaikutus pystyttäisiin säilyttämään.
Antikonvulsiviset lääkkeet - KARBAMATSEPIINI	CYP3A4:N INDUKTORI (ja SUBSTRAATTI)
Antikonvulsiviset lääkkeet - FENOBARBITAALI - FENYTOIINI	CYP3A4:N INDUKTORIT
Antikolinergiset aineet - HERMO-LIHASLIITOKSEN SALPAAJAT	Kortikosteroidit saattavat vaikuttaa antikolinergisten aineiden tehoon. 1) Akuuttia myopatiaa on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti suuria kortikosteroidiannoksia ja antikolinergisiä aineita, kuten hermo-

Lääkeaineen ryhmä tai tyyppi - LÄÄKEAINE tai AINE	Yhteisvaikutus/vaikutus
	lihasliitoksen salpaajia (ks. lisätietoa kohdasta 4.4, Luusto, lihakset ja sidekudos). 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.
Antiemeetit - APREPITANTTI - FOSAPREPITANTTI	CYP3A4:N ESTÄJÄT (ja SUBSTRAATIT)
Sienilääkkeet - ITRAKONATSOLI - KETOKONATSOLI	CYP3A4:N ESTÄJÄT (ja SUBSTRAATIT)
Viruslääkkeet - HIV-PROTEAASIN ESTÄJÄT	CYP3A4:N ESTÄJÄT (ja SUBSTRAATIT) 1) Proteaasin estäjät, kuten indinaviiri ja ritonaviiri, saattavat suurentaa plasman kortikosteroidipitoisuutta. 2) Kortikosteroidit saattavat indusoida HIV-proteaasin estäjien metaboliaa, jolloin näiden pitoisuus plasmassa pienenee.
Farmakokinetiikan tehostajat - KOBISISTAATTI	CYP3A4:n estäjät
Aromataasin estäjät - AMINOGLUTETIMIDI	Aminoglutetimidin indusoima lisämunuaisen suppressio saattaa pahentaa pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aiheuttamia endokriinisiä muutoksia.
Kalsiuminestäjä - DILTIAATSEEMI	CYP3A4:N ESTÄJÄ (ja SUBSTRAATTI)
Sydänglykosidit - DIGOKSIINI	Kortikosteroidien ja sydänglykosidien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hypokaleemiaan liittyvää sydämen rytmihäiriöiden ja digitalistoksisuuden riskiä. Jos potilas saa jotakin tällaista yhdistelmä-lääkitystä, seerumin elektrolyytit (erityisesti kaliumpitoisuus) on määritettävä usein.
Estrogeenit (mukaan lukien estrogeeniä sisältävät suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet)	CYP3A4:N ESTÄJÄ (ja SUBSTRAATTI) Estrogeenit saattavat voimistaa hydrokortisonin vaikutuksia suurentamalla transkriptiipitoisuutta 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 - SIKLOSPORIINI	CYP3A4:N ESTÄJÄ (ja SUBSTRAATTI) Sekä siklosporiinin että kortikosteroidin aktiivisuus saattaa lisääntyä näiden kahden lääkeaineen samanaikaisessa käytössä. Tällaisessa samanaikaisessa käytössä on raportoitu kouristuksia.
Immunosuppressantti - SYKLOFOSFAMIDI - TAKROLIMUUSI	CYP3A4:N SUBSTRAATIT
Makrolidiantibiootti - KLARITROMYSIINI - ERYTROMYSIINI	CYP3A4:N ESTÄJÄT (ja SUBSTRAATIT)
Makrolidiantibiootti - TROLEANDOMYSIINI	CYP3A4:N ESTÄJÄ
NSAID-LÄÄKKEET - suuriannoksen ASETYYLISALISYYLIHAPPO (ASA)	1) Kortikosteroidien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen anto saattaa suurentaa ruoansulatuskanavan verenvuotojen ja haavautumien ilmaantuvuutta. 2) Kortikosteroidit saattavat suurentaa suuriannoksen asetyylisalisyylihapon puhdistumaa, mikä voi pienentää seerumin

Lääkeaineen ryhmä tai tyyppi - LÄÄKEAINE tai AINE	Yhteisvaikutus/vaikutus
	salisyalaattipitoisuutta. Kortikosteroidihoidon lopettaminen voi suurentaa seerumin salisyalaattipitoisuutta, mikä voi suurentaa salisyalaattitoksisuuden 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 lisämunaisten vajaatoiminnan poissulkemiseksi.

Kortikosteroidien vaikutuksesta synnytykseen ei ole tietoa.

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

Bentsyylialkoholi voi läpäistä istukan (ks. kohta 4.4).

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 koneiden käyttökykyyn

Kortikosteroidien vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn 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. Yliherkkyysreaktioita 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 nesteretenttiota, voi esiintyä.

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

Haittavaikutustaulukko	
Elinjärjestelmäluokitus	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	Opportunistiset infektiot, infektio
Hyvän ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Kaposin sarkooma (raportoitu esiintyneen kortikosteroidihoitoa saaneilla potilailla)
Veri ja imukudos	Leukosytoosi
Immuunijärjestelmä	Lääkkeen aiheuttama yliherkkyys, anafylaktinen reaktio ja anafylaktoidinen reaktio
Umpieritys	Cushingin tautia muistuttava tila, hypopituitarismi. steroidihoidon lopetusoireyhtymä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	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)
Psyykkiset häiriöt	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
Hermosto	Epiduraalinen lipomatoosi, kallonsisäisen paineen kohoaminen, hyvänlaatuisen kallonsisäinen hypertensio, kouristuskohtaus, muistinmenetys, kognitiivinen häiriö, heitehuimaus, päänsärky
Silmät	Sentraalinen seroosi korioretinopatia, kaihi, glaukooma, eksoftalmus, näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus
Sydän	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (sille alttiilla potilailla)
Verisuonisto	Tromboosi, hypertensio, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoembolia, gasping-oireyhtymä, hikka
Ruoansulatuselimistö	Peptinen haava (joka voi perforoitua ja vuotaa verta), suolen puhkeaminen, verenvuoto mahalaukusta, haimatulehdus, ruokatorvitulehdus, vatsan pingotus, vatsakipu, ripuli, dyspepsia, pahoinvointi

Iho ja ihonalainen kudος	Angioedeema, hirsutismi, petekia, mustelmat, ihon atrofia, punoitus, liihakiloilu, ihon arpijuovat (<i>striae</i>), ihottuma, kutina, nokkosihottuma, akne, ihon hypopigmentaatio
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihashyökkös, lihaskipu, myopatia, lihasten atrofia, luukato, osteonekroosi, patologinen murtuma, neuropaattinen nivelsairaus, nivelkipu, kasvun hidastuminen
Munuaiset ja virtsatiet	Feokromosytoomaan liittyvä kriisi, joka voi olla kuolemaan johtava (ks. kohta 4.4)
Sukupuolielimet ja rinnat	Kuukautiskierron epäsäännöllisyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Huonontunut paraneminen, ääreisturvotus, väsymys, sairautentunne, pistokohdan reaktio
Tutkimukset	Kohennut 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*
Vammat ja myrkytykset	Selkärangan kompressiomurtuma, jännerepeämä

* Ei ole suositeltu MedDRA-termi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 vastaläkettä 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

Annos (mg)	Terveet aikuiset miehet (21–29 vuotta; N = 6)			
	5	10	20	40
Kokonaisaltistus ($AUC_{0-\infty}$; ng·h/ml)	410 (80)	790 (100)	1 480 (310)	2 290 (260)
Puhdistuma (CL; ml/min/m ²)	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 β -HSD2:n välityksellä kortisoniksi ja edelleen

dihydrokortisoniksi ja tetrahydrokortisoniksi. Muita metaboliitteja ovat dihydrokortisoli, 5 α -dihydrokortisoli, tetrahydrokortisoli ja 5 α -tetrahydrokortisoli. Kortisoni voidaan muuntaa kortisoliksi 11 β -hydroksisteroididehydrogenaasi tyypin 1 (11 β -HSD1) välityksellä.

Hydrokortisoni metaboloituu CYP3A4:n välityksellä myös 6 β -hydroksikortisoliksi (6 β -OHF). 6 β -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 erittyä 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 α -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, alkuiden 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

Liuotin

Bentsyylialkoholi

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa.

6.3 Kesto aika

Injektiokuiva-aine: 5 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: 250 mg injektiokuiva-ainetta ja 2 ml liuotinta, 500 mg injektiokuiva-ainetta ja 4 ml liuotinta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohje

- 1) Paina muovinen aktivaattori alas niin, että laimennin painuu injektiopullon alaosaan.
- 2) Kääntelee 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

4405

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.12.1966
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.3.2018