

 29. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hydrocortison "Strides", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32373

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Hydrocortison "Strides"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 10 mg hydrocortison.

Hver tablet indeholder 20 mg hydrocortison.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 78.4 mg lactosemonohydrat.

Hver tablet indeholder 156.8 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide til grålighvide, ovale, flade tabletter med affaset kant, præget med "BP10" på den ene side og en enkelt delekærv på den anden side. Tabletten er ca. 8,3 mm lang og 5,3 mm bred. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Hvide til grålighvide, ovale, flade tabletter med affaset kant, præget med "BP20" på den ene side og en enkelt delekærv på den anden side. Tabletten er ca. 11 mm lang og 7,1 mm bred. Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hydrocortison "Strides" er indiceret til

* Substitutionsbehandling af binyrebarkinsufficiens hos børn og unge.
* Substitutionsbehandling af binyrebarkinsufficiens hos voksne som supplement til, eller når hydrocortisonpræparater med modificeret frigivelse ikke kan anvendes.
* Behandling af medfødt binyrebarkhyperplasi hos børn, unge og voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis skal tilpasses i henhold til den enkelte patients respons. Den lavest mulige dosis bør anvendes.

Monitorering af det kliniske respons er nødvendigt. Patienterne bør observeres nøje for tegn, der kan kræve dosisjustering, herunder ændringer i klinisk status som følge af remission eller forværring af sygdommen, den enkelte patients respons på lægemidlet, samt indvirkning af stress (f.eks. operation, infektion og traumer). Under stress kan det være nødvendigt at øge dosis midlertidigt.

Binyrebark insufficiens:

* Voksne: En normal hydrocortison vedligeholdelsesdosis til voksne er 15-25 mg/dag som typisk fordeles på to eller tre daglige doser.
* Børn og unge: Anbefalet substitutionsdosis med hydrocortison er 8-10 mg/m2/dag, som tilpasses efter patientens respons og typisk fordeles på tre til fire daglige doser.

Medfødt binyrebarkhyperplasi:

* Voksne: Den anbefalede vedligeholdelsesbehandling med hydrocortison til fuldt udvoksede patienter (voksne) er 15-25 mg/dag, som typisk fordeles på to eller tre daglige doser.
* Børn og unge: Den anbefalede hydrocortison vedligeholdelsesbehandling til patienter der vokser (børn og unge) og har medfødt binyrebarkhyperplasi er 10-15 mg/m2/dag, typisk fordelt på tre til fire daglige doser.

For at efterligne den normale døgnrytme af kortisolsekretion, bør den første dosis om morgenen være større end de øvrige doser. Hos patienter, der fortsat har en endogen kortisolproduktion, kan en lavere dosis være tilstrækkelig.

I situationer, hvor kroppen udsættes for voldsom fysisk og/eller psykisk stress, kan patienterne have brug for en øget dosis, navnlig om eftermiddagen eller aftenen.

*Før operative indgreb, ved alvorlige traumer eller ved alvorlige sygdomstilstande hos patienter med kendt binyreinsufficiens eller tvivlsomme binyrereserver*

Før operative indgreb skal narkoselægen orienteres, hvis patienten tager eller tidligere har taget kortikosteroider.

I mindre alvorlige tilfælde, hvor parenteral administration af hydrocortison ikke kræves, for eksempel ved milde infektioner, moderat feber uanset ætiologi og stressende situationer såsom mindre kirurgiske indgreb, skal der rettes stor opmærksomhed mod risikoen for udvikling af akut binyrebarkinsufficiens og den almindelige daglige substitutionsdosis bør øges midlertidigt. Den totale daglige dosis bør øges til det dobbelte eller tredobbelte af den sædvanlige dosis. Når den tilstødende sygdom ophører, kan patienten vende tilbage til den almindelige substitutionsdosis.

I kritiske situationer, kan det være nødvendigt at øge dosis øjeblikkeligt ved at erstatte oral administration af hydrocortison med parenteral behandling. Parenteral administration af hydrocortison anbefales ved forbigående sygdomstilfælde såsom alvorlige infektioner, især gastroenteritis forbundet med opkastning og/eller diarre, høj feber uanset ætiologi og udpræget fysisk belastning, som f.eks. alvorlige ulykker og operationer i fuld narkose. Hvis parenteral hydrocortison er påkrævet, skal patienten behandles på en klinik med genoplivningsudstyr i tilfælde af udviklende binyrekrise.

Særlige populationer

*Ældre patienter*

Ved tilfælde af aldersrelateret lav kropsvægt, anbefales det at monitorere det kliniske respons og justering til en lavere dosis kan være nødvendigt.

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med mild til moderat nedsat nyreinsufficiens. Hos patienter med svær nyreinsuffuciens anbefales det at monitorere dosis og justere dosis om nødvendigt, se pkt. 5.2.

*Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion. Ved svær nedsat leverfunktion, er den funktionelle levers størrelse nedsat og derfor metaboliseres hydrocortison langsommere. Derfor anbefales det at monitorere dosis og justere dosis om nødvendigt, se pkt. 5.2.

Administration

Tabletterne synes hele sammen med væske i forbindelse med eller umiddelbart efter et måltid. Substitutionsbehandling for binyrebarkinsufficiens og behandling af medfødt binyrebarkinsufficiens er ofte livslang.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Binyrekrise

Hvis en patient kaster op eller akut bliver dårlig, skal parenteral hydrocortison administreres straks. Plejepersonalet bør være trænet i at administrere dette i nødstilfælde.

Pludselig seponering af behandling med Hydrocortison "Strides" kan udløse en binyrekrise og dødsfald.

Lægemiddelinduceret sekundær binyrebarkinsufficiens kan opstå ved for hurtig seponering af kortikosteroider og kan minimeres ved gradvis nedtrapning af dosis. Denne type af relativ insufficiens kan vare ved i flere måneder efter seponering af behandlingen; hvis der opstår stressende situationer i den periode, bør behandling med kortikosteroid derfor genoptages.

Immunisering

Kortikosteroid substitutionsbehandling hos personer med binyreinsufficiens medfører ikke immunsuppression, og administration af levende vacciner er derfor ikke kontraindiceret.

Infektioner

Der er formodentlig ikke større sandsynlighed for infektion ved indgivelse af hydrocortison som substitutionsbehandling, men alle infektioner bør tages alvorligt, og steroidbehandling i dosering som ved stresspåvirkning bør påbegyndes tidligt (se pkt. 4.2). Hos patienter med binyreinsufficiens er der risiko for livstruende binyrekrise under en infektion, så den kliniske opmærksomhed på infektion bør være skærpet, og man bør rådføre sig med en speciallæge hurtigt.

Brug af højere end normale doser hydrocortison

Høje (supra-fysiologiske) doseringer med hydrocortison kan give forhøjet blodtryk, salt- og vandretention og øget kaliumekskretion. Langvarig behandling med højere end fysiologiske hydrocortison-doser kan føre til kliniske tilstande, der minder om Cushings syndrom med tiltagen fedme, abdominal fedme, hypertension og diabetes og kan derved resultere i øget risiko for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Fremskreden alder og lavt kropsmasseindeks er kendte risikofaktorer for almindelige bivirkninger af farmakologiske doser af glukokortikoider såsom osteoporose, fortynding af huden, diabetes mellitus, hypertension samt en øget modtagelighed over for infektioner.

Bivirkninger ved kortikosteroid som subsstitutionsbehandling

De fleste bivirkninger ved kortikosteroider er relateret til dosis og behandlingsvarigheden. Bivirkninger er derfor mindre sandsynlige ved brug af kortikosteroider som substitutionsbehandling.

Hos spædbørn, børn og teenagere kan kortikosteroider forårsage vækstretardering, som kan være irreversibel. Behandlingen skal begrænses til mindst mulige dosis til opnåelse af den ønskede kliniske respons, og når det er muligt at reducere dosen, skal dette gøres gradvist. Voldsom vægtøgning med nedsat højdevæksthastighed eller andre symptomer eller tegn på Cushings syndrom er et tegn på, at dosis af glukokortikoid som substitutionsbehandling er for stor.

Spædbørn kræver hyppig evaluering og bør kontrolleres mindst hver 3.-4. måned til vurdering af vækst, blodtryk og almentilstand.

Knoglemineraltætheden kan blive påvirket hos børn ved højere doser steroider som substitutionsbehandling. Den lavest effektive dosis steroid, som giver respons hos den enkelte patient, skal anvendes. Alle glukokortikoider øger calciumekskretionen og reducerer hastigheden af knogleremodelleringen. Patienter med binyrebarkinsufficiens, som er i langvarig substitutionsbehandling med glukokortikoid, har vist sig at have nedsat knoglemineraltæthed.

Patienter og/eller omsorgspersoner bør advares om de potentielt svære psykiatriske bivirkninger: Eufori, mani, psykose med hallucinationer og delirium, som er set hos voksne patienter ved indgivelse af hydrocortison som substitutionsbehandling (se pkt. 4.8). Symptomerne ses typisk indenfor få dage eller uger efter påbegyndelse af behandlingen. Risikoen kan være større ved høje doser/systemisk eksponering (se også pkt. 4.5), selvom bivirkningernes debut, type, sværhedsgrad eller varighed ikke kan forudsiges ud fra dosisniveauet.

De fleste reaktioner svinder efter dosisreduktion eller seponering, men specifik behandling kan være nødvendig. Patienter/omsorgspersoner bør tilskyndes til at søge læge ved foruroligende psykiske symptomer, navnlig ved mistanke om nedtrykthed eller suicidaltanker. Patienter/omsorgspersoner bør desuden være opmærksomme på psykiske forstyrrelser, der eventuelt kan optræde enten under eller umiddelbart efter dosisnedtrapning/seponering af systemiske steroider, selvom sådanne bivirkninger ikke er indberettet ofte.

Sjældne tilfælde af anafylaktiske reaktioner er set hos patienter, der har fået kortikosteroider, navnlig patienter med tidligere lægemiddelallergier.

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Accelereret seksuel modning

Unge med medfødt binyrebarkinsufficiens kan udvise accelereret kønsmodning. Patienterne skal monitoreres nøje, og øget dosis skal overvejes, hvis der opstår tegn på tidlig pubertet eller accelereret kønsmodning. Omhyggelig og regelmæssig monitorering og justering af dosis i forhold til den enkelte patients respons anbefales.

Skjoldbruskkirtel funktion

Patienter med binyrebarkinsufficiens bør overvåges vedrørende skjoldbruskkirtelfunktion, da både hypothyroidisme og hyperthyroidisme kan have markant indflydelse på eksponeringen af det administrerede hydrocortison.

Lactose

Patienter med en særlig form of arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glukose/galactose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Hydrocortison metaboliseres af cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administration af lægemidler, der er hæmmere eller inducere af CYP3A4, kan derfor føre til uønskede ændringer i serumkoncentrationen af Hydrocortison "Strides" med risiko for bivirkninger, navnlig Addison krise. Behov for dosisjustering ved brug af sådanne lægemidler kan forventes, og patienterne bør overvåges nøje.

Lægemidler, der inducerer CYP3A4, og som kan nødvendiggøre en øgning af dosis af Hydrocortison "Strides", omfatter, men er ikke begrænset til:

* Antiepileptika: Phenytoin, carbamazepine og oxcarbazepin
* Antibiotika: Rifampicin og rifabutin
* Barbiturater inklusive phenobarbital og primidon
* Antiretrovirale lægemidler: Efavirenz and nevirapin

Lægemidler/stoffer, der hæmmer CYP3A4, og som kan nødvendiggøre en reduktion af dosis af Hydrocortison "Strides", omfatter, men er ikke begrænset til:

* Antimykotika: Itraconazol, posaconazol, voriconazol
* Antibiotika: Erythromycin og clarithromycin
* Antiretrovirale lægemidler: Ritonavir
* Grapefrugt juice
* Lakrids

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Hydrocortison som substitutionsbehandling kan anvendes under graviditet. Kortikosteroiders evne til at passere placenta varierer alt efter typen; hydrocortison passerer imidlertid nemt placenta. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved brug af kortikosteroider (se pkt. 5.3).

Amning

Hydrocortison som substitutionsbehandling kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen tilgængelige data om Hydrocortison "Strides" mulige virkning på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Hydrocortison "Strides" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger for voksne patienter er blevet rapporteret i videnskabelig litteratur

for andre lægemidler med hydrocortison givet som behandling af binyrebarkinsufficiens hos voksne.

Følgende hyppigheder er anvendt som udgangspunkt for evaluering af hyppigheder:

Meget almindelige (≥1/10)

Almindelige (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 <1/1.000)

Meget sjælden (<1/10,000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasser** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke kendt | Psykose med hallucinationer og delirium, mani, eufori |
| Mave-tarm-kanalen | Ikke kendt | Gastritis, kvalme |
| Nyrer og urinveje | Ikke kendt | Hypokaliæmiske alkalose |

Historiske kohorter af voksne behandlet fra barnsben for adrenogenitalt syndrom har vist sig at have reduceret knoglemineraltæthed og øget forekomst af frakturer og vækstretardering (se pkt. 4.4); det er uklart, om disse er relateret til hydrocortisonbehandling ved anvendelse af de aktuelle substitutionsregimer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Indberetninger af akut toksicitet og/eller dødsfald er sjældne efter overdosering med hydrocortison.Der er ingen tilgængelig antidot. Behandling er sandsynligvis ikke indiceret til reaktioner, der skyldes kronisk forgiftning, medmindre patienten har en tilstand, der ville gøre ham/hende usædvanlig modtagelig over for bivirkninger fra hydrocortison. I så fald bør symptomatisk behandling iværksættes efter behov.

Den biologiske halveringstid for hydrokortison er ca. 100 minutter.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kortikosteroider til systemisk brug, glukokortikoider, ATC-kode: H02AB09.

Virkningsmekanisme

Hydrocortison er et glukokotikoid. Glukokortikoider er (naturlige og syntestiske) binyrebarkhormoner, som nemt absorberes fra mave-tarm-kanalen.

Farmakodynamisk virkning

Hydrocortison menes at være det vigtigste kortikosteroid, der udskilles af binyrebarken. Naturligt forekommende glukokortikosteroider (hydrocortison og kortison). Naturligt forekommende glukokorticoider (hydrokortison og kortison), som også har saltretinerende egenskaber, anvendes som substitutionsbehandling ved binyreinsufficiens. De anvendes endvidere i kraft af deres potente antiinflammatoriske virkninger ved lidelser i mange organsystemer. Glukokortikoider giver omfattende og forskelligartede metaboliske virkninger. Desuden modificerer de kroppens immunrespons til diverse stimuli.

Cushings grænseværdidosis for voksne er 30 til 40 mg hydrocortison per dag.

Med en biologisk halveringstid på mere end 8-12 timer, er hydrocortison et af de korttidsvirkende glukokortikoider; grundet den korte virkningsvarighed, ses der ikke ophobning af hydrocortison ved gentagen daglig indgift.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption og fordeling

Efter indtagelse af hydrocortison på tom mave, opnås maksimal plasmakoncentration indenfor 1 time, halveringstiden i serum er ca. 1,5 time. Hvis lægemidlet tages i forbindelse med et måltid, bliver absorption forsinket, men ikke reduceret.

Proteinbindingen er dosisafhængig; i det lave interval bindes mere end 90 %, primært til transcortin, og i mindre grad til albumin.

Biotransformation og elimination

Hydrocortison metaboliseres primært i leveren; metabolitterne (tetrahydro, 6-hydroxy, 11-keto og 20-hydroxy forbindelser) er hormonelt inaktive og udskilles via nyrerne som glucoronater (ca. 90 % af den anvendte dosis inden for 48 timer).

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Kun en meget lille del af kortisol udskilles uforandret i urinen (< 0,5 % of daglig produktion), hvilket betyder, at kortisol elimineres fuldstændigt vedmetabolismen.
Da svær nyrefunktionsnedsættelse kan påvirke lægemidlets fuldstændige elimination via metabolismen, kan dosisjustering være nødvendig, se pkt. 4.2.

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion, der er dog litteraturdata om hydrocortison, som understøtter, at der ikke er behov for dosisjustering i forbindelse med mild til moderat nedsat leverfunktion. I tilfælde af stærkt nedsat leverfunktion nedsættes den funktionelle levermasse og dermed evnen til at metabolisere hydrocortison. Dette kan kræve individuel dosisjustering, se pkt. 4.2.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Administration af kortikosteroider til drægtige dyr kan forårsage misdannelser i fosterets udvikling, herunder ganespalte, intrauterin vækstretardering og påvirkning af hjernens vækst og udvikling.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ingen kendte.

**6.3 Opbevaringstid**

48 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid, uigennemsigtig PVC-PVDE/Alu-blisterpakning

Pakningsstørrelser:

10 mg: 20, 30, 50, 100 tabletter

20 mg: 20, 30, 50, 100 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Strides Pharma (Cyprus) Limited

Themistokli Dervi, 3

Julia House, 1st Floor

1066 Nicosia

Cypern

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg: 65664

20 mg: 65666

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. november 2023