

 15. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Hydrocortison "Tiofarma", filmovertrukne tabletter**

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

33409

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Hydrocortison "Tiofarma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hydrocortison "Tiofarma" 1 mg filmovertrukne tabletter indeholder 1 mg hydrocortison.

Hydrocortison "Tiofarma" 2 mg filmovertrukne tabletter indeholder 2 mg hydrocortison.

Hydrocortison "Tiofarma" 5 mg filmovertrukne tabletter indeholder 5 mg hydrocortison.

Hydrocortison "Tiofarma" 10 mg filmovertrukne tabletter indeholder 10 mg hydrocortison.

Hydrocortison "Tiofarma" 20 mg filmovertrukne tabletter indeholder 20 mg hydrocortison.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hydrocortison "Tiofarma" 1 mg filmovertrukne tabletter indeholder 22 mg lactose­monohydrat.

Hydrocortison "Tiofarma" 2 mg filmovertrukne tabletter indeholder 44 mg lactose­monohydrat.

Hydrocortison "Tiofarma" 5 mg filmovertrukne tabletter indeholder 109 mg lactose­monohydrat.

Hydrocortison "Tiofarma" 10 mg filmovertrukne tabletter indeholder 218 mg lactose­monohydrat.

Hydrocortison "Tiofarma" 20 mg filmovertrukne tabletter indeholder 435 mg lactose­monohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hydrocortison "Tiofarma" 1 mg filmovertrukne tabletter er runde og bikonvekse, cirka 3,5 mm og hvide eller offwhite.

Hydrocortison "Tiofarma" 2 mg filmovertrukne tabletter er runde og bikonvekse, cirka 4,5 mm og gule.

Hydrocortison "Tiofarma" 5 mg filmovertrukne tabletter er runde og bikonvekse, cirka 7 mm og orange.

Hydrocortison "Tiofarma" 10 mg filmovertrukne tabletter er runde og bikonvekse, cirka 8 mm og røde.

Hydrocortison "Tiofarma" 20 mg filmovertrukne tabletter er runde og bikonvekse, cirka 11 mm og brune.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hydrocortison "Tiofarma" er indiceret som substitutionsbehandling af:

* adrenokortikal insufficiens hos spædbørn, børn og unge (<18 år) samt voksne
* adrenogenitalt syndrom (CAH: kongenit adrenal hyperplasi) hos spædbørn, børn og unge (<18 år) samt voksne

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Doseringen skal tilpasses individuelt alt efter den enkelte patients respons. Den lavest mulige dosis skal anvendes.

Den kliniske respons skal monitoreres, og patienterne skal observeres nøje for tegn, der nødvendiggør justering af dosis, herunder ændringer i klinisk status på grund af remissioner eller eksacerbationer af sygdommen, den individuelle respons på præparatet samt stressvirkninger (for eksempel et kirurgisk indgreb, infektion eller traume). Det kan være nødvendigt at forhøje dosis i perioder med stress.

*Substitutionsbehandling*

Hydrocortison "Tiofarma" gives som substitutionsbehandling ved oral administration i henhold til klinisk praksis og i en dosis, der skal titreres efter den individuelle kliniske respons.

For at simulere den normale døgnrytme af kortisolsekretion skal den første dosis om morgenen være højere end den sidste dosis. Bruges der to doser, skal disse generelt fordeles med 2/3 om morgenen og 1/3 om aftenen. Bruges der tre doser, skal morgendosis generelt være dobbelt så høj som middags- og aftendosis.

De anbefalede doser er:

*Voksne*

Den anbefalede dosering er 15 til 25 mg dagligt i to til tre doser.

Hos patienter, der stadig har nogen endogen kortisolproduktion, kan en lavere dosis være tilstrækkelig.

*Pædiatrisk population (spædbørn, børn og unge)*

Den anbefalede dosering er 8-10 mg/m2/dag til patienter med adrenokortikal insufficiens og 10-15 mg/m2/dag til patienter med adrenogenitalt syndrom, normalt fordelt over tre til fire doser. Hos patienter, der stadig har nogen endogen kortisolproduktion, kan en lavere dosis være tilstrækkelig.

Hvis langtidsbehandling seponeres, skal dosen udfases gradvis i et tidsrum på uger eller måneder, afhængigt af behandlingens dosering og varighed.

*Anvendelse i forbindelse med interkurrent sygdom*

Under interkurrent sygdom skal der udvises øget opmærksomhed på risikoen for udvikling af akut binyrebarkinsufficiens.

I alvorlige situationer er en øjeblikkelig forhøjelse af dosis påkrævet, og oral administration af hydrocortison skal erstattes af parenteral, helst intravenøs behandling. Intravenøs administration af hydrocortison er berettiget under episoder med forbigående sygdom, for eksempel alvorlige infektioner, herunder især gastroenteritis forbundet med opkastning og/eller diarré, høj feber uanset ætiologi eller omfattende fysisk stress såsom alvorlige ulykker og operation under generel anæstesi. Hvis parenteral hydrocortison er nødvendig, skal patienten behandles på et sted med genoplivningsudstyr for det tilfælde, at der opstår binyrebarkkrise.

I mindre alvorlige situationer, hvor intravenøs administration af hydrocortison ikke er nødvendig, for eksempel low-grade infektioner, feber uanset ætiologi og stressende situationer såsom mindre kirurgiske indgreb, skal den normale, daglige, orale substitutionsdosis øges midlertidigt; den samlede daglige dosis skal øges ved enten at fordoble eller tredoble den sædvanlige dosis. Når episoden med interkurrent sygdom er ovre, kan patienten vende tilbage til den normale vedligeholdelsesdosis.

Specielle populationer

*Ældre*

I tilfælde af aldersrelateret lav legemsvægt anbefales det, at den kliniske respons monitoreres. Justering til en lavere dosis kan være påkrævet.

*Nyreinsufficiens*

Justering af dosis er ikke nødvendig til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Monitorering af den kliniske respons anbefales hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og der kan være behov for justering af dosis.

*Leverinsufficiens*

Justering af dosis er ikke nødvendig til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Ved svært nedsat leverfunktion reduceres den funktionelle levermasse og dermed evnen til at metabolisere hydrocortison. Monitorering af den kliniske respons anbefales derfor, og der kan være behov for justering af dosis.

Administration

Patienterne skal instrueres i at tage Hydrocortison "Tiofarma" oralt sammen med et glas vand. De filmovertrukne tabletter skal helst tages uden mad.

Det er muligt at få mere egnede formuleringer til børn, som har svært ved at synke tabletten.

**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**

Under behandling med hydrocortison er det nødvendigt at tilpasse behandlingen nøje til den enkelte patient, herunder ved kontrol af vægt, blodtryk og elektrolytter. Den lavest mulige dosering af kortikosteroider bør anvendes, og såfremt doseringen kan reduceres, bør reduktionen foregå gradvis (se pkt. 4.2).

Behandling af adrenokortikal insufficiens og adrenogenitalt syndrom (CAH) giver ofte grundlag for yderligere behandling med mineralkortikosteroider.

Akut binyrebarkinsufficiens (Addisons krise)

Der kan opstå akut binyrebarkinsufficiens hos patienter med kendt binyrebarkinsufficiens, som ikke får tilstrækkelige daglige doser eller i situationer med øget behov for kortisol. Der kan opstå binyrebarkkrise hos patienter med akut binyrebarkinsufficiens. Patienterne skal derfor informeres om tegn og symptomer på akut binyrebarkinsufficiens og binyrebarkkrise og om nødvendigheden af, at de straks søger læge. Pludselig afbrydelse af behandling med hydrocortison medfører risiko for, at der fremprovokeres en binyrebarkkrise og død.

Under en binyrebarkkrise bør der gives parenteral (helst intravenøs) administration af hydrocortison i høje doser sammen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning i henhold til gældende retningslinjer for behandling.

Samtidige infektioner

Kortikosteroider kan maskere visse symptomer på infektion, og nye infektioner kan opstå under anvendelsen af dem. Infektioner bør ikke være mere sandsynlige ved en substitutionsdosis af hydrocortison, men alle infektioner bør tages alvorligt, og steroidbehandling i dosering som ved stresspåvirkning bør initieres på et tidligt tidspunkt (se pkt. 4.2).

Under forbigående sygdomme, for eksempel low-grade infektioner, feber uanset ætiologi, eller i stressende situationer såsom mindre kirurgiske indgreb, skal den daglige substitutionsdosis øges midlertidigt. Se pkt. 4.2, ‘Anvendelse i forbindelse med interkurrent sygdom’. Patienterne skal informeres grundigt om, hvordan de skal agere i disse situationer, og om straks at søge læge, hvis der opstår en akut forværring, især i tilfælde af gastroenteritis, opkastning og/eller diarré, der fører til væske- og salttab samt utilstrækkelig absorption af oral hydrocortison.

Patienter med binyrebarkinsufficiens har risiko for en livstruende binyrebarkkrise i tilfælde af infektion. En stærk klinisk mistanke om infektion bør derfor råde, og i et tidligt stadie bør der søges vejledning hos en specialist.

Patienter med binyrebarkinsufficiens og samtidig retroviral infektion, såsom HIV, har brug for nøje justering af dosis på grund af mulige interaktioner med antiretrovirale lægemidler og forhøjet dosis hydrocortison på grund af infektionen.

Videnskabelige rapporter underbygger ikke de immunsupprimerende virkninger af hydrocortison i doser, som har været anvendt til substitutionsbehandling hos patienter med binyrebarkinsufficiens. Der er derfor ingen grund til at tro, at substitutionsdoser af hydrocortison vil forværre en eventuel systemisk infektion eller forværre udfaldet af en sådan infektion.

Immunisering

Substitutionsregimer med kortikosteroider til patienter med binyrebarkinsufficiens forårsager ikke immunsuppression, og administration af levende vacciner er derfor ikke kontraindiceret.

Bivirkninger ved substitutionsbehandling med kortikosteroider

De fleste bivirkninger ved kortikosteroider er forbundet med dosen og behandlingens varighed. Bivirkninger er derfor mindre sandsynlige, når kortikosteroider anvendes som substitutionsbehandling.

Anvendelse af doser af hydrocortison, som er højere end normalt

Høje (suprafysiologiske) doseringer af hydrocortison kan medføre forhøjet blodtryk samt salt- og vandretention og øget udskillelse af kalium.

En høj alder og lavt BMI er kendte risikofaktorer for almindelige bivirkninger af farmakologiske doser glukokortikoider, for eksempel osteoporose, udtynding af huden, diabetes mellitus, hypertension og øget disposition for infektioner.

Alle glukokortikoider øger udskillelsen af calcium og mindsker hastigheden af knogleremodellering. Det er konstateret, at patienter med binyrebarkinsufficiens, der er i langvarig substitutionsbehandling med glukokortikoider, har nedsat knoglemineraltæthed.

Langvarig anvendelse af høje doser glukokortikoider kan forårsage posterior subkapsulær katarakt og glaukom med potentiel beskadigelse af synsnerverne. Sådanne virkninger er ikke indberettet fra patienter, som har fået substitutionsbehandling med glukokortikoider i doser, der bruges ved binyrebarkinsufficiens.

Der kan opstå psykiske bivirkninger i forbindelse med systemiske glukokortikoider. Dette kan forekomme under opstart af behandlingen og ved dosisjusteringer. Risikoen kan være højere, når der gives højere doser. De fleste reaktioner forsvinder efter reduktion af dosen, men der kan være behov for særlig behandling.

Der er rapporteret om fæokromocytom-krise, som kan være fatal, efter administration af systemiske kortikosteroider. Kortikosteroider bør kun gives til patienter med formodet eller identificeret fæokromocytom efter relevant vurdering af risici og fordele.

Thyroideafunktion

Patienter med binyrebarkinsufficiens skal monitoreres for thyroideadysfunktion, da både hypothyroidisme og hyperthyroidisme i udtalt grad kan påvirke eksponeringen for indgivet hydrocortison.

Insulinresistens

Glukokortikosteroider kan øge insulinresistensen. Status hos patienter med diabetes mellitus bør derfor monitoreres. Patienter med subklinisk diabetes mellitus kan udvikle klinisk diabetes mellitus. Muligheden for øget behov for insulin eller orale antidiabetika bør overvejes.

Synsforstyrrelser

Der kan opstå synsforstyrrelser efter systemisk og topisk anvendelse af kortikosteroider. Hvis en patient får symptomer såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, bør det overvejes at henvise patienten til en øjenlæge for at få undersøgt de mulige årsager, som kan være katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme som central serøs korioretinopati (CSCR), der er indberettet efter anvendelse af systemiske og topiske kortikosteroider.

Øjnene bør kontrolleres regelmæssigt for forekomst af snævervinklet glaukom og glaukom, især i behandlingens indledende fase.

Pædiatrisk population

Kortikosteroider kan forårsage vækstforsinkelse hos spædbørn, børn og unge. Denne virkning kan være irreversibel. Behandlingen bør begrænses til en minimumsdosering for at mindske undertrykkelsen af hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen og væksthæmningen. Væksten og udviklingen hos spædbørn og børn, der er i langtidsbehandling med kortikosteroider, bør overvåges nøje.

Knoglemineraltætheden kan være påvirket hos børn, hvis der bruges højere doser substitutionssteroider. Alt efter den enkelte patients respons bør den lavest nødvendige dosis steroider anvendes.

Der er indberettet hypertrofisk kardiomyopati efter administration af hydrocortison til for tidligt fødte børn. Relevant diagnostisk vurdering og monitorering af hjertefunktion og -struktur bør derfor gennemføres.

Hjælpestoffer

*Hydrocortison "Tiofarma" indeholder lactose*

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

*Hydrocortison "Tiofarma" indeholder natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

De interaktioner med hydrocortison, der er anført nedenfor, er blevet indberettet efter terapeutiske doser glukokortikoider

Potente CYP3A4-induktorer, for eksempel phenytoin, rifabutin, carbamazepin, oxcarbazepin, barbiturater (herunder phenobarbital og primidon), rifampicin og Perikon samt mindre potente induktorer, for eksempel de antiretrovirale lægemidler efavirenz og nevirapin, kan fremskynde den metaboliske clearance af hydrocortison, reducere den terminale halveringstid og dermed mindske de cirkulerende niveauer og øge udsvingene af kortisol (på grund af den kortere terminale halveringstid). Dette kan nødvendiggøre justering af hydrocortisondosen.

Det forventes, at potente CYP3A4-hæmmere såsom ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, telithromycin, clarithromycin, ritonavir, grapefrugtjuice og lakrids, kan hæmme hydrocortisons metabolisme og således forhøje niveauerne i blodet. Under profylaktisk langtidsbehandling med et af disse antibiotika bør det overvejes at justere doseringen af hydrocortison.

Virkningen af kortikosteroider kan være nedsat i 3-4 dage efter behandling med mifepriston.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Hydrocortison "Tiofarma" kan anvendes under graviditeten. Der er ingen tegn på, at substitutionsbehandling med hydrocortison hos gravide kvinder med binyrebark­insufficiens er forbundet med negative udfald for moderen og/eller fosteret. Ubehandlet binyrebarkinsufficiens under graviditet er forbundet med negativt udfald for både moder og foster, og det er derfor vigtigt at fortsætte behandlingen under en graviditet.

Reproduktionsstudier med dyr har vist, at glukokortikoider kan forårsage fosterabnormiteter og reproduktionstoksicitet. Se pkt. 5.3.

Hos kvinder med binyrebarkinsufficiens bør hydrocortisondosen overvåges nøje under graviditet. Dosering i henhold til den enkelte patients kliniske respons anbefales.

Gravide patienter med væskeretention eller præeklampsi bør monitoreres nøje, hvis de får kortikosteroider.

Amning

Der udskilles små mængder kortikosteroider i modermælk. Hydrocortison "Tiofarma" kan anvendes under amning. De er usandsynligt, at de doser hydrocortison, der bruges til substitutionsbehandling, vil have nogen klinisk signifikant virkning på barnet. Spædbørn af mødre, der tager høje doser systemiske glukokortikoider i lang tid, kan have risiko for binyrebarksuppression.

Fertilitet

Det er påvist, at patienter med binyrebarkinsufficiens har nedsat paritet, som sandsynligvis skyldes de underliggende sygdomme, men der er ingen tegn på, at hydrocortison i doser, der anvendes til substitutionsbehandling, påvirker fertiliteten.

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

Ikke mærkning.

Hydrocortison "Tiofarma" påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj, udføre opmærksomhedskrævende opgaver (f.eks. køre på cykel) og betjene maskiner. Der er indberettet fatigue og svimmelhed.

Ubehandlet og dårligt substitueret binyrebarkinsufficiens kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Hydrocortison gives som substitutionsbehandling med det formål at gendanne de normale niveauer af kortisol. Bivirkningsprofilen i behandlingen af binyrebarkinsufficiens kan derfor ikke sammenlignes med bivirkningsprofilen i behandlingen af andre tilstande, der kræver langt højere doser orale eller parenterale glukokortikoider.

Ved korrekt doseret substitutionsbehandling med hydrocortison er sandsynligheden for nedenstående bivirkninger lille. Overdosering gennem længere tid kan føre til bivirkninger, som er typiske for glukokortikosteroider (for eksempel Cushings syndrom) og kan manifestere sig i forskellige former. Hyppigheden af nedenstående bivirkninger kendes ikke. De er opsummeret nedenfor.

Bivirkningstabel

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen** | **Bivirkning****(hyppighed ikke kendt)** |
| *Immunsystemet* | Aktivering af infektion (tuberkulose, svampe- og virusinfektioner, herunder herpes) |
| *Det endokrine system* | Fremkaldelse af glucoseintolerance eller diabetes mellitus |
| *Metabolisme og ernæring* | Natrium- og vandretention samt tendens til ødemHypertensionHypokaliæmi |
| *Psykiske forstyrrelser* | EuforiInsomniPsykose med hallucinationer og delirium Mani |
| *Øjne* | Posterior subkapsulær kataraktGlaukomForhøjet intraokulært tryk Sjælden: sløret syn (se også pkt. 4.4) |
| *Mave-tarm-kanalen* | Dyspepsi og forværring af eksisterende mavesårKvalmeGastritis |
| *Hud og subkutane væv* | Cushing-lignende symptomer, erythem i ansigtet, steroidakne, røde striae, petekkier, ekkymoser, hirsutismeForstyrret sårheling |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Osteoporose med spontane frakturer |
| *Nyrer og urinveje* | Kaliumtab med hypokaliæmisk alkalose |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ved skift af en patient fra andre orale formuleringer af hydrocortison til Hydrocortison "Tiofarma" er der risiko for unøjagtigheder i doseringen af de andre orale formuleringer af hydrocortison. Dette kan føre til et relativt fald i eksponeringen for hydrocortison i den samme nominelle dosis og give symptomer på binyrebarkinsufficiens såsom træthed, overdreven søvn, lavt fødeindtag eller binyrebarkkrise (se pkt. 4.4).

Der er i sjældne tilfælde opstået anafylaktoide reaktioner hos patienter, der fik kortikosteroider, især hos patienter med lægemiddelallergier i anamnesen.

Hos historiske kohorter af voksne, som var blevet behandlet for CAH siden barndommen, er der konstateret nedsat knoglemineraltæthed og forhøjede frakturrater samt vækstforsinkelse (se pkt. 4.4). Det er uvist, om dette er forbundet med behandling med hydrocortison i de aktuelle substitutionsregimener.

Hos historiske kohorter af voksne, som var blevet behandlet for CAH siden barndommen, er der konstateret forhøjede kardiovaskulære risikofaktorer og større risiko for cerebrovaskulær sygdom end hos den almene befolkning. Det er uvist, om dette er forbundet med behandling med hydrocortison i de aktuelle substitutionsregimener.

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**

Rapporter om akut toksicitet og/eller fataliteter efter overdosering af hydrocortison er sjældne. Der er ingen tilgængelig antidot. Symptomerne kan veksle fra ophidselse/irrita­bilitet til mani eller psykose. Tegnene omfatter forhøjet blodtryk, forhøjede plasma­glucoseniveauer samt hypokaliæmi. Behandling er sandsynligvis ikke indiceret ved reaktioner, som skyldes kronisk forgiftning, medmindre patienten har en lidelse, som gør ham/hende usædvanlig følsom over for bivirkningerne af hydrocortison. I det tilfælde skal symptomatisk behandling initieres efter behov.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Systemiske hormonpræparater; kortikosteroider til systemisk brug; almindelige; glukokortikoid, hydrocortison, ATC-kode: H02AB09.

Virkningsmekanisme

Hydrocortison er et glukokortikoid. Glukokortikoider er binyrebarkhormoner, både naturligt forekommende og syntetiske, som absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen.

Farmakodynamisk virkning

Hydrocortison er et glukokortikoid og den syntetiske form af hormonet kortisol, som udskilles af binyrebarken. Hydrocortison binder til glukokortikoidreceptorer i cytosol, hvilket fører til aktivering eller undertrykkelse af proteinsyntesen, der blandt andet spiller en rolle i immunsystemet. Glukokortikoider er nødvendige for blandt andet metabolismen, immunsystemet, bevægeapparatet og de homeostatiske funktioner.

Hydrocortison kan medføre saltretention og anvendes som substitutionsbehandling ved adrenokortikal insufficiens. Det anvendes også på grund af dets kraftige antiinflammatoriske virkninger til sygdomme i mange organsystemer. Glukokortikoider medfører markante og varierende metaboliske virkninger. Derudover forandrer de kroppens immunreaktioner på forskellige stimuli.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Hydrocortison absorberes godt fra mave-tarm-kanalen efter oral administration, og de maksimale plasmakoncentrationer nås 1 time efter administration.

Fordeling

Mere end 90 % af lægemidlet er bundet til plasmaproteiner.

To proteinfraktioner står for bindingen. Den ene, kortikosteroid-bindende globulin, er et glykoprotein, og den anden er albumin.

Hydrocortison krydser placenta, og der er påvist små mængder af lægemidlet i modermælk.

Biotransformation

Hydrocortison (kortisol) elimineres fuldstændigt via metabolisme med lav clearance og tilsvarende lave udskillelseshastigheder fra tarme og lever, af 11ßHSD type 1- og 2-enzymer samt CYP3A4 i leveren og perifert væv, til hydrogenerede og nedbrudte produkter, herunder dihydrokortisol og tetrahydrokortisol.

CYP3A4 er involveret i clearancen af kortisol gennem dannelse af 6β-hydroxykortisol, som udskilles i urinen.

Transporten af kortisol på tværs af membraner forventes at være medieret fortrinsvis af passiv diffusion, og derfor er clearancen via nyrer og galde ubetydelig.

Elimination

Metabolitter udskilles fortrinsvis i urin som glucuronider sammen med en meget lille mængde uomdannet hydrocortison.

Eliminationshalveringstiden er 1-2 timer.

Linearitet/non-linearitet

Inden for et doseringsinterval på 5 mg til 40 mg er eksponeringen for hydrocortison mindre end dosisproportional. Den mest sandsynlige årsag til denne dosisafhængighed er en øget first-pass-effekt ved højere doser. Det er uklart, om eksponeringen for hydrocortison er tidsafhængig.

Specielle populationer

*Nyreinsufficiens*

En lille mængde kortisol udskilles i uændret form i urinen (<0,5 % af den daglige produktion).

Det betyder, at kortisol elimineres fuldstændigt via metabolisme. Da svær nyreinsufficiens kan påvirke lægemidler, som elimineres fuldstændigt via metabolisme, kan der være behov for justering af dosis.

*Leverinsufficiens*

Der er ikke udført studier på patienter med leverinsufficiens. Data fra litteratur om hydrocortison underbygger dog, at der ikke er behov for justering af dosis ved let til moderat leverinsufficiens. Ved svær leverinsufficiens reduceres den fungerende levermasse og således evnen til at metabolisere hydrocortison. Dette kan nødvendiggøre individuel tilpasning af dosis.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold:

Hydrocortison er et tilskud til afhjælpning af mangel på kroppens egen kortisol, og der er derfor en direkte farmakokinetisk/farmakodynamisk sammenhæng.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Kortikosteroider i meget høje doser har vist sig at være teratogene i studier af reproduktionstoksiciteten hos mus. Mus, der blev eksponeret *in utero*, havde øget forekomst af ganespaltedannelse og vækstforsinkelse. Desuden var der øget forekomst af resorption.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletter af alle styrker indeholder følgende hjælpestoffer:

* lactose (monohydrat).
* povidon (E 1201)
* natriumstivelsesglycolat
* magnesiumstearat (E 470b)
* polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret (E 1203)
* macrogol
* talcum (E 553b)

1 mg-tabletterne indeholder også titandioxid (E 171).

2 mg-tabletterne indeholder også titandioxid (E 171) og quinolingult (E 104).

5 mg-tabletterne indeholder også titandioxid (E 171) og Sunset Yellow FCF (E 110).

10 mg-tabletterne indeholder også titandioxid (E 171) og quinolingult (E 104) samt Ponceau 4R (cochenillerød A) (E 124).

20 mg-tabletterne indeholder også rød og sort jernoxid (E 172).

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Hvide PP-flasker med hvid skruehætte af HDPE indeholdende 30, 100, 250, 500 eller 1.000 tabletter. Flaskerne er pakket i en kartonkasse.

 30x1 tabletter, 50x1 tabletter og 100x1 tabletter er pakket i PVC/aluminium perforerede enhedsdosisblister. Stripsene er pakket i en æske med 30, 50 eller 100 tabletter.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Tiofarma B.V.

Benjamin Franklinstraat 5-10

3261 LW Oud-Beijerland

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1 mg: 69374

2 mg: 69375

5 mg: 69376

10 mg: 69377

20 mg: 69378

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. juli 2024