

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cortiflix 0,1 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 0,1 mg fludrokortisonacetat.

Hjälpämne med känd effekt:

Innehåller även laktosmonohydrat, 94,4 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

6,5 mm, runda, vita till benvita tabletter, märkta med "F01" på den ena sidan och en brytskåra på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För partiell ersättningsbehandling av primär binjurebarksinsufficiens vid Addisons sjukdom och för behandling vid saltförlorande adrenogenitalt syndrom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna

Addisons sjukdom

Ett dagligt doseringsintervall på 0,05 mg till 0,3 mg Cortiflix tabletter oralt. Kompletterande parenteral administrering av natriumsparende hormoner är inte nödvändig. När en förbättrad glukokortikoideffekt är nödvändig ska detta uppnås genom samtidig administrering av kortison (6,25 mg till 25 mg) eller hydrokortison (5 mg till 20 mg) dagligen.

Saltförlorande adrenogenitalt syndrom

Den rekommenderade orala dosen för behandling av saltförlorande adrenogenitalt syndrom är en tablett (0,1 mg) till två tabletter (0,2 mg) Cortiflix dagligen. Begränsning av natriumintag och kompletterande kaliumadministrering kan krävas.

Pediatrik population

En halv tablett (0,05 mg) till en tablett (0,1 mg) dagligen. Den dagliga dosen ska anpassas till barnets ålder och vikt och sjukdomens svårighetsgrad. Försiktighet ska iakttas vid exponering för vattkoppor, mässling eller andra smittsamma sjukdomar (se avsnitt 4.4).

Äldre

Inga specifika doseringsrekommendationer (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

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

Användning hos patienter med peptiskt sår, aktiv tuberkulos, akut psykos, akut bakterie- eller virusinfektion.

Användning hos patienter som är överkänsliga mot produktkomponenterna.

Systemiska infektioner om inte specifik antiinfektiös behandling används.

Eftersom fludrokortisonacetat är en potent mineralkortikoid bör både doseringen och saltintaget övervakas noggrant för att undvika utveckling av hypertoni, ödem eller viktökning.

Regelbunden kontroll av elektrolytnivåerna i serum rekommenderas under långvarig behandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Binjurebarksatrofi utvecklas under långvarig behandling och kan kvarstå i flera år efter avslutad behandling. Utsättning av kortikosteroider efter långvarig behandling måste därför alltid ske gradvis för att undvika akut binjurebarksvikt och bör trappas ned under veckor eller månader beroende på dosen och behandlingstiden.

Patienter som står på långvarig systemisk behandling med fludrokortisonacetat kan behöva stödjande kortikosteroidbehandling vid stress (t.ex. trauma, operation eller allvarlig sjukdom) både under behandlingsperioden och upp till ett år efteråt. Om kortikosteroider har satts ut efter långvarig behandling kan de behöva återinföras tillfälligt.

Saltrestriktion i kosten och kaliumtillskott kan vara nödvändigt. Alla kortikosteroider ökar kalciumutsöndringen, vilket kan predisponera för osteoporos eller förvärra befintlig osteoporos.

Patienter ska bära steroidbehandlingskort som ger tydlig vägledning om de försiktighetsåtgärder som ska vidtas för att minimera risk och som ger information om förskrivare, läkemedel, dosering och behandlingstid.

Antiinflammatoriska/immunsuppressiva effekter

Undertryckande av det inflammatoriska svaret och immunfunktionen ökar mottagligheten för infektioner och deras svårighetsgrad. Den kliniska bilden kan ofta vara atypisk och allvarliga infektioner som blodförgiftning och tuberkulos kan maskeras och nå ett långt framskridet stadium innan de upptäcks.

Vattkoppor, bältros och mässling är särskilt oroande eftersom dessa normalt sett lindriga sjukdomar kan vara dödliga hos patienter med nedsatt immunförsvar. Patienterna bör rådas att undvika exponering för dessa sjukdomar och att omedelbart söka läkarvård om exponering sker.

Vattkoppor

Patienter som inte har haft vattkoppor och som får orala kortikosteroider i annat syfte än som ersättning ska anses löpa risk att bli allvarligt sjuka i vattkoppor. Manifestationer av fulmant sjukdom omfattar lunginflammation, hepatit och disseminerad intravaskulär koagulation, utslag är inte nödvändigtvis ett framträdande kännetecken. Passiv immunisering med varicella zoster-immunoglobulin (VZIG) krävs av exponerade icke-immuna patienter som får systemiska kortikosteroider eller som har använt sådana under de senaste 3 månaderna. VZIG ska helst ges inom 3 dagar efter exponering och senast 10 dagar efter exponering för vattkoppor. Bekräftade vattkoppor kräver specialistvård och brådskande behandling. Kortikosteroider ska inte sättas ut och dosen kan behöva ökas.

Mässling

Profylax med normalt immunoglobulin kan behövas.

Under kortikosteroidbehandling kommer antikroppssvaret att minska och därmed påverka patientens svar på vacciner. Levande vacciner ska inte administreras.

Kortikosteroider kan påverka nitroblue tetrazolium-testet för bakteriell infektion, vilket ger falskt negativa resultat.

Fludrokortisonacetat är kontraindicerat för användning vid aktiv tuberkulos (se avsnitt 4.3). Kemoprophylax ska ges till patienter med latent tuberkulos eller tuberkulinreaktivitet som tar kortikosteroider.

Synstörningar

Synstörningar kan förekomma vid användning av systemiska och topikala kortikosteroider. Om en patient uppvisar symtom som dimsyn eller andra synstörningar bör patienten remitteras till en ögonläkare för utvärdering av möjliga orsaker som kan omfatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati (CSCR) som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Kortikosteroider bör användas med försiktighet hos patienter med följande tillstånd: ospecifik ulcerös kolit (om det finns en sannolikhet för perforation, abscess eller annan pyogen infektion); nyligen genomförda intestinala anastomoser; divertikulit; tromboflebit; befintlig eller tidigare anamnes av allvarliga affektiva störningar (särskilt tidigare steroidpsykos); exantematös sjukdom; kronisk nefrit eller njurinsufficiens; metastaserande karcinom; osteoporos (postmenopausala kvinnor är särskilt utsatta); hos patienter med aktivt eller latent peptiskt ulkus (eller peptiskt ulkus i anamnesen); myasthenia gravis; latent eller läkt tuberkulos; vid förekomst av lokal eller systemisk virusinfektion, systemiska svampinfektioner eller vid aktiva infektioner som inte kontrolleras med antibiotika; vid akuta psykos; vid akut glomerulonefrit; hypertoni; kongestiv hjärtsvikt; glaukom (eller glaukom i familjeanamnesen), tidigare steroidmyopati eller epilepsi.

Ett adekvat proteinintag rekommenderas för patienter som behandlas med kortikosteroider under lång tid för att motverka eventuella tendenser till viktminskning eller muskelförtvining/-svaghet i samband med negativ kvävebalans.

Kortikosteroideffekter kan förstärkas hos patienter med hypotyreos eller cirros och minska hos patienter med hypertyreos.

Diabetes kan förvärras, vilket kräver en högre insulindos. Latent diabetes mellitus kan utlösas.

Ökad bilirubinemi till följd av att bilirubin förflyttas från albumin kan leda till neonatal gulsot som kan utvecklas till kärnikterus (avlagringar av icke-konjugerat bilirubin i hjärnvävnaden).

Oregelbunden menstruation kan förekomma och denna möjlighet ska nämnas för kvinnliga patienter.

Sällsynta fall av anafylaktisk reaktion har förekommit hos patienter som får kortikosteroider, särskilt när en patient tidigare har haft läkemedelsallergier.

Acetylsalicylsyra ska användas med försiktighet tillsammans med kortikosteroider hos patienter med hypoprotrombinemi.

Det har förekommit ett fåtal rapporter i litteraturen om utvecklingen av katarakt hos patienter som har använt kortikosteroider under längre perioder. Även om det inte är möjligt att utesluta systemiska kortikosteroider som en känd faktor, bör forskrivare vara medvetna om kortikosteroidernas möjliga roll i utvecklingen av katarakt.

Kortikosteroider ska användas med försiktighet till patienter med okulär herpes simplex på grund av risken för perforering av hornhinnan.

Patienter och/eller vårdare bör varnas för att potentiellt allvarliga psykiska biverkningar kan förekomma med systemiska steroider (se avsnitt 4.8). Symtom uppstår vanligtvis inom några dagar eller veckor efter att behandlingen påbörjats. Riskerna kan vara högre vid höga doser/systemisk exponering (se även avsnitt 4.5 Farmakokinetiska interaktioner som kan öka risken för biverkningar), även om doseringsnivåerna inte gör det möjligt att förutsäga reaktionernas uppkomst, typ, svårighetsgrad eller varaktighet. De flesta reaktioner försvinner efter antingen dosminskning eller utsättning, även om särskild behandling kan vara nödvändig. Patienter/vårdare bör uppmuntras att söka läkarvård om oroande psykologiska symtom utvecklas, särskilt om nedstämdhet eller självmordstankar misstänks. Patienter/vårdare bör också vara uppmärksamma på eventuella psykiatriska störningar som kan uppstå antingen under eller omedelbart efter dosnedtrappning/utsättning av systemiska steroider, även om sådana reaktioner har rapporterats i sällsynta fall. Redan existerande känslomässig instabilitet eller psykos kan också förvärras av kortikosteroider. Användning av antidepressiva läkemedel lindrar inte och kan förvärra psykiska besvär orsakade av adrenokortikoider.

Särskild försiktighet krävs när man överväger användning av systemiska kortikosteroider hos patienter med befintlig eller tidigare anamnes av allvarliga affektiva störningar hos sig själva eller hos släktingar i första ledet. Det kan handla om depressiv eller manodepressiv sjukdom och tidigare steroidpsykos.

Cortiflix innehåller hjälpämnet laktos:

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Pediatrisk population

Tillväxt och utveckling av barn som står på långvarig kortikosteroidbehandling bör observeras noggrant. Långvarig användning hos barn kan leda till att tillväxten hämmas. Viss återhämtning kan ske vid utsättning av läkemedlet.

Kortikosteroider kan också påverka endogen steroidproduktion.

Äldre

De vanliga biverkningarna av systemiska kortikosteroider kan vara förknippade med allvarligare konsekvenser vid ålderdom, särskilt osteoporos, hypertoni, hypokalemi, diabetes, infektionsmottaglighet och förtunning av huden. Noggrann klinisk övervakning krävs för att undvika livshotande reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Amfotericin B-injektion och kaliumsänkande medel: Patienterna bör observeras för hypokalemi. Kaliumnivåerna bör kontrolleras med jämna mellanrum och kaliumtillskott användas vid behov.

Antikolinesteraser: Effekterna av antikolinesteras kan motverkas.

Antikoagulantia, oralt: Kortikosteroider kan förstärka eller minska den antikoagulerande effekten. Patienter som får perorala antikoagulantia och kortikosteroider ska därför övervakas noggrant.

Antidiabetika: Kortikosteroider kan höja blodsockret; terapeutisk balans av diabetesbehandlingen bör övervakas, särskilt när kortikosteroider sätts in, sätts ut eller dosen ändras.

Blodtryckssänkande medel, inklusive diuretika: Kortikosteroider motverkar effekterna av blodtryckssänkande medel och diuretika. Den hypokalemiska effekten av diuretika, inklusive acetazolamid, förstärks.

Antituberkulära läkemedel: Serumkoncentrationerna av isoniazid kan minska.

Ciklosporin: Övervaka för tecken på ökad toxicitet av ciklosporin när de två används samtidigt.

CYP3A-hämmare: Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive produkter som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas om inte nyttan

uppväger den ökade risken för biverkningar av systemiska kortikosteroider, i vilket fall patienterna bör övervakas med avseende på biverkningar av systemiska kortikosteroider.

Digitalisglykosider: Ökad risk för arytmier eller digitalistoxicitet i samband med hypokalemi. Kaliumnivåer ska övervakas och kaliumtillskott användas vid behov.

Östrogener, inklusive orala preventivmedel: Halveringstiden och koncentrationen av kortikosteroider kan öka och clearance minska. En minskning av kortikosteroiddosen kan krävas när östrogenbehandling påbörjas och en ökning när östrogenbehandlingen sätts ut.

Hepatiskt enzyminducerande medel (t.ex. aminoglutetimid, barbiturater, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifabutin, rifampicin): Det kan förekomma ökad metabolisk clearance av fludrokortisonacetat. Patienter ska noggrant observeras för eventuell minskad effekt av steroid och dosen ska justeras i enlighet därmed.

Humant tillväxthormon: Den tillväxtfrämjande effekten kan hämmas.

Ketokonazol: Clearance av kortikosteroider kan minska, vilket kan leda till ökade effekter.

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel: Kortikosteroiderna kan minska eller öka den neuromuskulära blockeringen.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (*Non-steroidal anti-inflammatory agents*, NSAID): Kortikosteroiderna kan öka incidensen och/eller svårighetsgraden av GI-blödning och sår i samband med NSAID. Kortikosteroiderna kan också sänka salicylatnivåerna i serum och därmed minska deras effektivitet. Omvänt kan utsättande av kortikosteroider under högdosbehandling med salicylater leda till salicylattoxicitet. Acetylsalicylsyra ska användas med försiktighet tillsammans med kortikosteroider hos patienter med hypoprotrombinemi.

Tyreoidea-läkemedel: Metabolisk clearance av adrenokortikoider är minskad hos patienter med hypotyreoos och ökad hos patienter med hypertyreoos. Förändringar i sköldkörtelstatus hos patienten kan kräva justering av adrenokortikoiddosen.

Vacciner: Neurologiska komplikationer och brist på antikroppssvar kan uppstå när patienter som tar kortikosteroider vaccineras (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och fertila kvinnor

Kortikosteroider har visat sig vara teratogent hos vissa djurarter; hittills har det inte funnits några tydliga bevis på en liknande effekt hos människor. Kortikosteroider ska dock inte användas under graviditet om inte läkaren anser att det är nödvändigt.

Amning

Andra systemiska kortikosteroider har visat sig förekomma i bröstmjolk.

Användning av kortikosteroider under graviditet, av ammande mödrar eller kvinnor i fertil ålder kräver att de möjliga fördelarna med läkemedlet vägs mot de potentiella riskerna för modern och embryot, fostret eller det ammade barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Administrering av kortikosteroider leder till vissa effekter, vars svårighetsgrad, betydelse och omfattning varierar med dosen och behandlingens längd och den specifika kortikosteroid som används.

Dessa omfattar störningar i elektrolytbalansen, mineralmetabolismen, glukosmetabolismen och glukoneogenesen, kväveutarmning, minskad lymfoid vävnad och immunsvär, hämning av hypofysfunktionen, Cushings syndrom, ökad blodkoagulerbarhet, minskat inflammatoriskt svar. Katarakt, psykos, humörförändringar, avaskulär osteonekros och pankreatit kan förekomma. Andra områden som påverkas är muskuloskeletala, gastrointestinala, dermatologiska, neurologiska och endokrina.

Ett brett spektrum av psykiatriska reaktioner inklusive affektiva störningar (såsom irritabilitet, eufori, nedstämdhet och labilt humör samt självmordstankar), psykotiska reaktioner (inklusive mani, vanföreställningar, hallucinationer och förvärrad schizofreni), beteendestörningar, irritabilitet, ångest, sömnstörningar och kognitiv dysfunktion inklusive förvirring och minnesförlust har rapporterats. Reaktioner är vanliga och kan förekomma hos både vuxna och barn. Hos vuxna har frekvensen av allvarliga reaktioner uppskattats till 5–6 %. Psykologiska effekter har rapporterats vid utsättning av kortikosteroider, frekvensen är okänd.

De flesta biverkningarna av fludrokortisonacetat orsakas av läkemedlets mineralkortikoidaktivitet och omfattar hypertoni, ödem, hjärtförstoring, hjärtsvikt, kaliumförlust och hypokalemisk alkalos.

När fludrokortison används i rekommenderade doser uppträder vanligen inga biverkningar av glukokortikoider, men följande biverkningar har spontant rapporterats hos två eller flera patienter som tagit fludrokortisonacetat: anorexi, kramper, diarré, huvudvärk, muskelatrofi, myasteni, överdosering, synkope, smakavvikelse, hallucinationer.

Listan nedan presenteras efter systemorganklass, föredragen term enligt MedDRA och frekvens med hjälp av följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($> 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($> 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Klassificering av organsystem	Frekvens	MedDRA-termer
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Hypokalemisk alkalos, minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Kramp, krampanfall, epilepsi, synkope, medvetslöshet, dysgeusi, hallucinationer, perceptionsstörning
Hjärtat	Mycket vanliga	Hjärtsvikt
	Mindre vanliga	Hjärtförstoring
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Diarré
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelsvaghet

	Mindre vanliga	Muskelatrofi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Ödem, svullnad
Undersökningar och provtagningar	Mycket vanliga	Hypokalemi
	Mindre vanliga	Minskning av kalium (K ⁺)
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Överdoser
Ögon	Ingen känd frekvens	Dimsyn (se även avsnitt 4.4)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Kronisk

Utveckling av hypertoni, ödem, hypokalemi, signifikant viktökning och hjärtförstoring kan vara tecken på överdosering av fludrokortisonacetat. När dessa noteras ska administreringen av läkemedlet sättas ut, varefter symtomen vanligtvis avtar inom flera dagar. Efterföljande behandling med Cortiflix ska vid behov återupptas med en reducerad dos. Muskelsvaghet på grund av för stor kaliumförlust kan utvecklas och kan behandlas med kaliumtillskott.

Akut

Vid stora, akuta överdoseringar omfattar behandlingen magsköljning eller kräkning och vanliga stödåtgärder.

En enstaka stor dos ska behandlas med mycket vatten via munnen. Noggrann övervakning av serumelektrolyter är nödvändig, med särskild hänsyn till behovet av administrering av kaliumklorid och begränsning av natriumintaget i kosten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Mineralkortikoider, ATC-kod: H02AA02.

Kortikosteroider tros agera, åtminstone delvis, genom att kontrollera syntesen av proteiner på cellnivå. Förhållandet mellan denna aktivitet och de metaboliska effekterna är ännu inte helt klarlagd.

Fludrokortisonacetats fysiologiska verkan liknar den hos hydrokortison, men glukokortikoideffekten är 15 gånger så kraftig och mineralkortikoideffekten är 125 gånger större. Natriumreabsorption i njurens distala tubuli och i andra vävnader verkar vara orsaken till den fysiologiska verkan som är karakteristisk för

mineralokortikoider. Små doser av dessa läkemedel resulterar i markant natriumretention och ökad urinutsöndring av kalium och väte.

Blodtrycket är också förhöjt, uppenbarligen på grund av dessa effekter på elektrolyter. Högre doser hämmar endogen binjurebarkutsöndring, tymusaktivitet och hypofysens utsöndring av kortikotropin. Höga doser främjar också inlagring av glykogen i levern och ger, om inte proteinintaget är tillräckligt, upphov till negativ kvävebalans.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

En väl absorberad potent mineralkortikoid med vissa glukokortikoidegenskaper, metaboliseras långsamt med en $T_{1/2}$ på upp till 30 timmar. Den har en stark natriumbevarande kapacitet.

Eliminering

Fludrokortison är starkt proteinbundet och elimineras av njurarna, mestadels som inaktiva metaboliter. Den farmakodynamiska halveringstiden för fludrokortison är cirka 18 till 36 timmar. Verkningsdurationen är 1 till 2 dygn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inte tillräckliga data för att avgöra om fludrokortisonacetat är cancerogent, mutagent eller försämrar fertiliteten hos män eller kvinnor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat
Talk
Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cortiflix-tabletter finns i PVDC/PVC/PE-Alu blisterförpackningar med 14, 28, 30, 42, 50, 56 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Renata Pharmaceuticals (Ireland) Limited
12 Crowe Street
Dundalk
Co. Louth
A91 NN29
Ireland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66416

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-07-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-26