

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydrocortisone Pharmis, 100 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg hydrokortyzonu (co odpowiada 133,7 mg hydrokortyzonu sodu bursztynianu).

Każda ampłka zawiera 2 ml wody do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy Hydrocortisone Pharmis zawiera sól w postaci hydrokortyzonu sodu bursztynianu, sodu diwodorofosforanu jednowodnego i disodu fosforanu.

Każda fiolka zawiera 9,36 ml sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych podano w punkcie 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Fiolka zawierająca biały liofilizowany proszek i ampłka zawierająca jałową wodę do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Hydrocortisone Pharmis jest wskazany we wszystkich stanach, w których wymagane jest szybkie i intensywne działanie kortykosteroidów, takich jak:

1. Zaburzenia endokrynologiczne

Pierwotna lub wtórna niedoczynność kory nadnerczy.

2. Choroby tkanki łącznej

Toczeń rumieniowaty układowy.

3. Choroby dermatologiczne

Ostry rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona).

4. Stany alergiczne

Astma oskrzelowa, reakcje anafilaktyczne.

5. Nagłe przypadki medyczne

Hydrokortyzon jest wskazany w leczeniu wstrząsu w przebiegu niewydolności kory nadnerczy lub wstrząsu niereagującego na konwencjonalne leczenie, gdy może występować niewydolność kory nadnerczy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka zwykle wynosi od 100 mg do 500 mg, w zależności od tego, jak ciężki jest stan chorego i jest podawana w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego od jednej do dziesięciu minut. Dawkę tę można powtarzać w odstępach od 2, 4 lub 6 godzin, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie oraz jego stanu klinicznego.

Wymagania dotyczące dawkowania są zróżnicowane i muszą być indywidualnie dobrane na podstawie leczonej choroby, jej nasilenia oraz odpowiedzi pacjenta w całym okresie leczenia. W każdym indywidualnym przypadku należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Odpowiednią dawkę podtrzymującą należy ustalić poprzez stopniowe zmniejszanie początkowej dawki produktu leczniczego o niewielką ilość i w odpowiednich odstępach czasu, aż do osiągnięcia najmniejszej dawki, która pozwoli utrzymać odpowiednią odpowiedź kliniczną.

Zasadniczo leczenie dużymi dawkami kortykosteroidu należy kontynuować jedynie do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta – zwykle nie dłużej niż od 48 do 72 godzin. Jeśli leczenie hydrokortyzonem po upływie od 48 do 72 godzin musi być kontynuowane, może wystąpić hipernatremia, dlatego lepsze może być zastąpienie hydrokortyzonu kortykosteroidem takim jak sól sodowa bursztynianu metyloprednizolonu, po której występuje niewielkie zatrzymywanie sodu w organizmie lub nie występuje ono wcale.

Jeśli po długotrwałej terapii lek ma być odstawiony, nie należy go odstawiać nagle, ale stopniowo (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane można ograniczyć poprzez zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez minimalny okres (patrz punkt 4.4).

Terapia z zastosowaniem kortykosteroidów ma charakter uzupełniający i nie zastępuje konwencjonalnej terapii.

U pacjentów z chorobami wątroby może wystąpić nasilenie działania (patrz punkt 4.4) i można rozważyć zmniejszenie dawki.

Dzieci: W przypadku dzieci i niemowląt należy zmniejszyć dawkę, przy czym dawka uzależniona jest raczej od tego, jak ciężki jest stan pacjenta niż od jego wieku czy masy ciała. Dawka nie powinna być mniejsza niż 25 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku: Produkt Hydrocortisone Pharmsis jest stosowany głównie w ostrych, krótkotrwałych stanach. Nie istnieją dane wskazujące, że zmiana dawkowania jest uzasadniona u osób w podeszłym wieku, o ile lek jest stosowany zgodnie z zaleceniami. Jednak leczenie pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza długotrwałe, należy planować, mając na uwadze to, że częste działania niepożądane kortykosteroidów mają poważniejsze konsekwencje u osób w podeszłym wieku i wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Hydrokortyzon może być podawany w postaci wstrzyknięcia dożylnego, infuzji dożylnej lub wstrzyknięcia domięśniowego, przy czym preferowanym sposobem początkowego podania w nagłych przypadkach jest wstrzyknięcie dożylne. Po początkowej interwencji w nagłym przypadku należy rozważyć zastosowanie dłuższej działającej postaci do wstrzyknięć lub postaci doustnej.

Nie zaleca się podawania tego produktu dooponowo.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczenia produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną bądź na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Zakażenie ogólnoustrojowe, chyba że pacjent otrzymuje specyficzne leczenie przeciwzakaźne.
- Podanie dooponowe, z wyjątkiem stosowania wraz z określonymi schematami chemioterapii (nie wolno stosować rozcieńczalników zawierających alkohol benzylowy).
- Podanie zewnątrzoponowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia:

1. Producent dołącza do opakowania ulotkę informacyjną dla pacjenta.
2. Działania niepożądane można ograniczyć poprzez zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy możliwy okres. Wymagana jest częsta ocena pacjentów w celu odpowiedniego dostosowania dawki do stopnia nasilenia choroby (patrz punkt 4.2).
3. Długotrwała terapia prowadzi do zaniku kory nadnerczy, które może utrzymywać się przez wiele miesięcy po zaprzestaniu leczenia. Dlatego też odstawienie kortykosteroidów po długotrwałym leczeniu musi być zawsze stopniowe i powinno trwać tygodnie lub miesiące, w zależności od dawki i czasu trwania leczenia, aby uniknąć znacznego zaostrzenia choroby, ostrej niedoczynności nadnerczy lub zapalenia wielotętniczego. Podczas długotrwałej terapii każda współistniejąca choroba, uraz, znieczulenie lub zabieg chirurgiczny wymagają czasowego zwiększenia dawki; jeśli kortykosteroidy zostały odstawione po długotrwałej terapii, może być konieczne ich czasowe ponowne włączenie.
4. Ponieważ wydzielanie mineralokortykoidów może być zaburzone, należy jednocześnie podawać sól i (lub) mineralokortykoid.
5. Mogą wystąpić reakcje alergiczne. Ponieważ u pacjentów otrzymujących pozajelitową terapię kortykosteroidami występowały rzadkie przypadki reakcji skórnych i reakcji anafilaktycznych/anafilaktoidalnych, przed podaniem produktu leczniczego należy podjąć odpowiednie środki ostrożności, zwłaszcza gdy u pacjenta w wywiadzie stwierdzono alergię na leki.
6. Działanie immunosupresyjne / zwiększona podatność na zakażenia: Kortykosteroidy mogą zwiększać podatność na zakażenia, maskować określone objawy zakażenia, a podczas ich stosowania mogą wystąpić nowe zakażenia. Tłumienie odpowiedzi zapalnej i działanie immunosupresyjne zwiększa podatność na zakażenia grzybicze, wirusowe i bakteryjne oraz ich nasilenie. W wielu przypadkach obraz kliniczny może być nietypowy, a schorzenie może osiągnąć zaawansowane stadium zanim zostanie rozpoznane.
7. Szczepienie żywymi lub atenuowanymi wirusami jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w dawkach immunosupresyjnych. Szczepionki zabite lub inaktywowane można podawać pacjentom otrzymującym kortykosteroidy w dawkach immunosupresyjnych, jednakże uzyskana odpowiedź może być zmniejszona. Zalecane szczepienia można podawać pacjentom stosującym nieimmunosupresyjne dawki kortykosteroidów.
8. Osoby, które przyjmują leki immunosupresyjne są bardziej podatne na zakażenie niż osoby zdrowe. Na przykład ospa wietrzna i odra mogą mieć poważniejszy, a nawet zakończony zgonem przebieg u nieuodpornionych dzieci lub dorosłych leczonych kortykosteroidami. Ospa wietrzna stanowi poważne zagrożenie, ponieważ ta zwykle łagodna choroba może być śmiertelna u pacjentów z obniżoną odpornością. Pacjentom (lub rodzicom dzieci) bez jednoznacznego potwierdzenia przebycia ospy wietrznej w wywiadzie należy doradzić, aby unikali bliskiego kontaktu osobistego z chorymi na ospę wietrzną lub półpasiec, a w przypadku ekspozycji powinni pilnie zgłosić się do lekarza. Biernego uodpornienia za pomocą immunoglobuliny varicella/zoster (VZIG) wymagają narażeni nieuodpornieni pacjenci, którzy otrzymują kortykosteroidy ogólnoustrojowo lub stosowali je w ciągu ostatnich

3 miesięcy. Należy je podać w ciągu 10 dni od ekspozycji na ospę wietrzną. W przypadku potwierdzenia rozpoznania ospy wietrznej wymagana jest interwencja specjalisty i pilne leczenie. Nie należy odstawiać kortykosteroidów. Może też być konieczne zwiększenie dawki.

9. Wpływ na psychikę

Pacjentów lub opiekunów należy ostrzec, że ogólnoustrojowe steroidy mogą powodować potencjalnie ciężkie psychiczne działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Objawy zazwyczaj występują po kilku dniach od rozpoczęcia leczenia. Ryzyko może być większe w przypadku dużych dawek/narażenia ogólnoustrojowego (patrz punkt 4.5), chociaż wielkość dawki nie umożliwia przewidzenia początku, rodzaju, ciężkości lub czasu trwania reakcji. Większość działań niepożądanych ustępuje po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu leczniczego, jednak konieczne może być specjalne leczenie. Pacjentów lub opiekunów należy zachęcać do szukania pomocy medycznej, jeśli u pacjenta wystąpią objawy psychiczne, szczególnie w przypadku podejrzenia depresji lub myśli samobójczych. Pacjenci lub opiekunowie powinni być świadomi możliwych zaburzeń psychicznych, które mogą wystąpić podczas lub bezpośrednio po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia steroidami ogólnoustrojowymi, chociaż takie reakcje zgłaszano rzadko.

Szczególną ostrożność należy zachować, rozważając zastosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u pacjentów z istniejącymi lub występującymi w przeszłości ciężkimi zaburzeniami afektywnymi u nich samych lub u ich krewnych pierwszego stopnia. Dotyczy to m.in. choroby depresyjnej lub zaburzenia dwubiegunowego oraz uprzednio występującej psychozy steroidowej.

10. Zastosowanie kortykosteroidów w aktywnej gruźlicy powinno być ograniczone do przypadków piorunującej lub rozsianej gruźlicy, w której kortykosteroid stosowany jest w połączeniu z odpowiednim schematem leczenia przeciwgruźliczego. Pacjenci z utajoną gruźlicą lub reaktywnością na tuberkulinę powinni być ściśle monitorowani podczas kortykosteroidoterapii, aby wykryć możliwą reaktywację choroby w odpowiednim czasie. Podczas długotrwałej terapii kortykosteroidami pacjenci ci powinni otrzymywać chemioprophylaktykę.

11. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących leki działające na serce takie jak digoksyna, ponieważ może wystąpić zaburzenie równowagi elektrolitów/utrata potasu spowodowane przez steroidy (patrz punkt 4.8).

12. W przypadku wstrzyknięć domięśniowych należy unikać okolicy mięśnia naramiennego ze względu na możliwość wystąpienia atrofii tkanki.

13. Zgłaszano zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych, które mogą być odwracalne po przerwaniu leczenia. Dlatego też wymagana jest odpowiednia obserwacja w tym zakresie. Hydrokortyzon może mieć zwiększone działanie u pacjentów z chorobami wątroby, ponieważ metabolizm i eliminacja hydrokortyzonu u tych pacjentów jest znacznie zmniejszona (patrz punkt 4.2).

14. Istnieją doniesienia o przełomie związanym z istnieniem guzów chromochłonnych, który może być śmiertelny po podaniu ogólnoustrojowych kortykosteroidów. Kortykosteroidy można podawać pacjentom z podejrzeniem lub rozpoznaniem guza chromochłonnego wyłącznie po odpowiedniej ocenie ryzyka i korzyści.

15. Wpływ na wzrok: Po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów mogą być zgłaszane zaburzenia widzenia. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy takie jak niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu oceny możliwych przyczyn, w tym zaćmy, jaskry lub rzadkich chorób, takich jak centralna retinopatia surowicza (CSR) zgłaszana po zastosowaniu ogólnoustrojowych i miejscowych kortykosteroidów. Centralna retinopatia surowicza może powodować odwarstwienie siatkówki. Kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z opryszczką pospolitą oczną ze względu na ryzyko perforacji rogówki. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może powodować zaćmę podtorebkową tylną, a także zaćmę jądrową (szczególnie u dzieci), wytrzeszcz lub podwyższone ciśnienie śródgałkowe, co może prowadzić do jaskry z możliwym

uszkodzeniem nerwów wzrokowych. U pacjentów otrzymujących glikokortykoidy może wystąpić również nasilenie wtórnych zakażeń grzybiczych i wirusowych oka.

16. Przy podawaniu produktu leczniczego drogą dooponową/zewnątrzoponową zgłaszano ciężkie zdarzenia niepożądane. Zgłaszano występowanie tłuszczakowatości zewnątrzoponowej u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy, przeważnie w przypadku długotrwałego stosowania dużych dawek.

17. Kortykosteroidy ogólnoustrojowe nie są wskazane i dlatego nie powinny być stosowane w leczeniu urazowego uszkodzenia mózgu: wieloośrodkowe badanie wykazało zwiększoną śmiertelność po 2 tygodniach i 6 miesiącach po urazie u pacjentów, którym podawano sól sodową bursztynianu metyloprednizolonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Związek przyczynowy z leczeniem solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu nie został ustalony.

18. Podczas stosowania kortykosteroidów zgłaszano przypadki zakrzepicy, w tym żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W związku z tym kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi lub predysponowanych do nich.

19. Rola kortykosteroidów we wstrząsie septycznym jest kontrowersyjna, a wczesne wyniki badań wykazują zarówno korzystne, jak i niekorzystne działanie. Niemniej jednak ostatnio sugeruje się, że dodatkowe leczenie kortykosteroidami może być korzystne u pacjentów ze wstrząsem septycznym z niewydolnością nadnerczy. Rutynowe stosowanie w przypadku wstrząsu septycznego nie jest jednak zalecane. Systematyczny przegląd krótkotrwałego stosowania kortykosteroidów w dużych dawkach nie potwierdził zasadności ich podawania. Jednak metaanalizy i przegląd piśmiennictwa sugerują, że dłuższe podawanie (5-11 dni) małej dawki kortykosteroidów może zmniejszyć śmiertelność, szczególnie u pacjentów ze wstrząsem septycznym spowodowanym stosowaniem leków wazopresyjnych.

20. Wpływ na układ wewnątrzwydzielniczy: U pacjentów poddanych nadmiernemu stresowi podczas terapii kortykosteroidami wskazane jest podanie zwiększonej dawki szybko działających kortykosteroidów przed stanem stresu, w jego trakcie i po nim. Dawki farmakologiczne kortykosteroidów podawane przez dłuższy czas mogą powodować supresję osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (wtórna niewydolność kory nadnerczy). Zakres i czas trwania niewydolności kory nadnerczy jest różny u różnych pacjentów i zależy od dawki, częstotliwości, czasu podawania i czasu trwania leczenia glikokortykoidami. Ponadto nagłe odstawienie glikokortykoidów może spowodować ostrą niewydolność nadnerczy prowadzącą do zgonu. Dlatego wtórna niewydolność kory nadnerczy wywołaną lekiem można minimalizować poprzez stopniowe zmniejszanie dawki. Ten rodzaj względnej niewydolności może utrzymywać się przez wiele miesięcy po zakończeniu leczenia, dlatego w przypadku wystąpienia każdej sytuacji stresowej w tym okresie należy wznowić terapię hormonalną. Zespół odstawienia steroidów, z którym niewydolność kory nadnerczy wydaje się niepowiązana, może również wystąpić po nagłym przerwaniu leczenia glikokortykoidami. Objawami tego zespołu są: jadłowstręt, nudności, wymioty, letarg, ból głowy, gorączka, ból stawów, łuszczenie się skóry, bóle mięśni, utrata masy ciała i (lub) niedociśnienie tętnicze. Zakłada się, że objawy te występują z powodu nagłej zmiany stężenia glikokortykoidów, a nie z powodu małego stężenia kortykosteroidów. Glikokortykoidy mogą powodować lub zaostrzać zespół Cushinga, dlatego należy unikać glikokortykoidów u pacjentów z chorobą Cushinga. Kortykosteroidy powodują zwiększone działanie u pacjentów z niedoczynnością tarczycy.

21. Wpływ na serce: Ze względu na działania niepożądane glikokortykoidów na układ sercowo-naczyniowy, takie jak dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze, u leczonych pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego istnieje zwiększone ryzyko dodatkowych działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego w przypadku dużych dawek i długotrwałego stosowania. W związku z tym zaleca się ostrożne stosowanie kortykosteroidów oraz dodatkową obserwację pacjentów pod kątem zmian poziomu ryzyka, a w razie potrzeby dodatkową obserwację kardiologiczną. Zastosowanie małych dawek może zmniejszyć częstość występowania powikłań w terapii kortykosteroidami. W przypadkach zastoinowej niewydolności serca kortykosteroidy ogólnoustrojowe należy stosować ostrożnie i tylko wtedy, gdy jest to absolutnie konieczne.

22. Inne: Powikłania spowodowane leczeniem glikokortykoidami zależą od wielkości dawki i czasu trwania leczenia. W każdym indywidualnym przypadku należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do dawki i czasu trwania leczenia oraz tego, czy należy produkt podawać codziennie, czy okresowo.

Należy stosować najmniejszą możliwą dawkę kortykosteroidów w celu kontrolowania leczonego stanu. Należy stosować stopniowe zmniejszanie dawki, gdy jest to możliwe.

Oczekuje się, że jednoczesne leczenie inhibitorami aktywności cytochromu CYP3A, w tym lekami zawierającymi kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać takiego połączenia, chyba że korzyści przewyższają zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych powodowanych przez kortykosteroidy – w takim przypadku należy monitorować pacjentów pod kątem ogólnoustrojowych działań niepożądanych ze strony kortykosteroidów (patrz punkt 4.5).

Aspirynę i niesteroidowe leki przeciwzapalne należy stosować ostrożnie podczas jednoczesnego podawania z kortykosteroidami (patrz punkt 4.5).

23. Zgłaszano przypadki wystąpienia mięsaka Kaposiego u pacjentów leczonych kortykosteroidami. Zakończenie terapii kortykosteroidami może prowadzić do remisji klinicznej.

24. Kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawkowymi.

25. Duże dawki kortykosteroidów mogą powodować ostre zapalenie trzustki.

Nie ma powszechnej zgody co do tego, czy kortykosteroidy są przyczyną występowania wrzodów żołądkowo-jelitowych podczas terapii, jednak terapia glikokortykoidami może maskować objawy choroby wrzodowej, w związku z czym perforacja lub krwotok mogą wystąpić bez silnego bólu. Terapia glikokortykoidami może maskować zapalenie otrzewnej lub inne objawy związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, takimi jak perforacja, niedrożność lub zapalenie trzustki. W połączeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) zwiększa się ryzyko wystąpienia wrzodów żołądkowo-jelitowych.

Hydrokortyzon może prowadzić do wzrostu ciśnienia krwi, zatrzymywania wody i soli oraz zwiększenia wydalania potasu. Konieczna może być dieta bez sodu i uzupełnienie potasu w diecie. Wszystkie kortykosteroidy zwiększają wydalanie wapnia.

Stosowanie w sporcie

Ten lek zawiera substancje, przez które wynik analityczny kontroli antydopingowej może być uznany za pozytywny.

Środki ostrożności: Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając stosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u pacjentów z następującymi stanami i konieczne jest częste monitorowanie ich stanu zdrowia.

1. Osteoporoza na ogół wiąże się z długotrwałym stosowaniem dużych dawek glikokortykoidów. Kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z osteoporozą (szczególnie wysokie ryzyko występuje u kobiet po menopauzie).

2. Nadciśnienie.

3. Istniejące lub występujące w przeszłości ciężkie zaburzenia afektywne (zwłaszcza wcześniejsza psychoza steroidowa).

4. Kortykosteroidy, w tym hydrokortyzon, mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi, zaostrzać istniejącą wcześniej cukrzycę i zwiększać ryzyko cukrzycy u pacjentów leczonych długotrwale kortykosteroidami (lub ze stwierdzoną w wywiadzie cukrzycą u bliskiego członka rodziny).
5. Gruźlica w wywiadzie.
6. Jaskra (lub stwierdzona w wywiadzie jaskra u bliskiego członka rodziny).
7. Wcześniejsza miopatia wywołana kortykosteroidami.
8. Niewydolność lub marskość wątroby
9. Kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek.
10. Padaczka.
11. Owrzodzenie żołądka.
12. Niedawne zespolenie jelitowe.
13. Predyspozycje do zakrzepowego zapalenia żył.
14. Ropień lub inne zakażenia ropotwórcze.
15. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
16. Zapalenie uchyłków jelita grubego.
17. Miastenia (myasthenia gravis).
18. Choroby wysypkowe.

Dzieci i młodzież: Kortykosteroidy powodują opóźnienie wzrostu u niemowląt, dzieci i młodzieży, które może być nieodwracalne. Stosowanie należy ograniczyć do najmniejszej wymaganej dawki przez najkrótszy możliwy czas. Wzrost i rozwój niemowląt i dzieci długotrwale leczonych kortykosteroidami powinny być ściśle monitorowane. U dzieci długotrwale leczonych glikokortykoidami w dawkach dzielonych na dobę może wystąpić zahamowanie wzrostu. Stosowanie w takim schemacie powinno być ograniczone do najbardziej poważnych wskazań. Długotrwale leczone kortykosteroidami niemowlęta i dzieci są dodatkowo narażone na wzrost ciśnienia śródczaszkowego. Duże dawki kortykosteroidów mogą powodować zapalenie trzustki u dzieci. Po podaniu wcześniakom hydrokortyzonu zgłaszano kardiomiopatię przerostową, dlatego należy przeprowadzić odpowiednią ocenę diagnostyczną oraz monitorować czynność i struktury serca.

Pacjenci w podeszłym wieku: W przypadku pacjentów w podeszłym wieku często występujące działania niepożądane kortykosteroidów ogólnoustrojowych mogą wiązać się z poważniejszymi konsekwencjami, zwłaszcza z osteoporozą, nadciśnieniem tętniczym, hipokaliemią, cukrzycą, podatnością na zakażenia i ścięciem skóry. Wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna, aby uniknąć reakcji zagrażających życiu.

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 9,36 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Hydrokortyzon jest metabolizowany przez dehydrogenazę 11 β -hydroksysteroidową typu 2 (11 β -HSD2) i enzym 3A4 cytochromu P450 (CYP) (patrz punkt 5.2). Enzym CYP3A4 katalizuje 6 β -hydroksylację steroidów, co stanowi zasadniczy etap metaboliczny I fazy zarówno w przypadku endogennych, jak i syntetycznych kortykosteroidów. Wiele innych składników jest również substratami CYP3A4, przy czym wykazano, że niektóre z nich zmieniają metabolizm glikokortykoidów poprzez indukcję lub hamowanie aktywności enzymu CYP3A4.

Inhibitory aktywności cytochromu CYP3A4 – mogą zmniejszać klirens wątrobowy i zwiększać stężenie hydrokortyzonu w osoczu. W przypadku jednoczesnego podawania inhibitora aktywności cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny i soku grejpfrutowego) konieczne może być zmniejszenie dawki hydrokortyzonu w celu uniknięcia toksyczności powodowanej przez steroidy.

Leki indukujące aktywność cytochromu CYP3A4 – mogą zmniejszać klirens wątrobowy i zmniejszać stężenie hydrokortyzonu w osoczu. Przy równoczesnym podawaniu leku indukującego aktywność cytochromu CYP3A4 (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenobarbitalu i fenytoiny) może być konieczne zwiększenie dawki hydrokortyzonu w celu osiągnięcia pożądanego wyniku.

Substraty CYP3A4 – Jednoczesne podawanie innego substratu CYP3A4 może wpływać na klirens wątrobowy hydrokortyzonu, co wymaga odpowiedniego dostosowania dawki. Istnieje większe prawdopodobieństwo, że działania niepożądane związane z podawaniem każdego leku w monoterapii mogą występować podczas jednoczesnego ich podawania.

Działania niepożądane niepowodowane przez CYP3A4 – w Tabeli 1 poniżej opisano inne interakcje i działania występujące w przypadku stosowania hydrokortyzonu.

Tabela 1 obejmuje najczęściej występujące i (lub) istotne klinicznie interakcje lub działania związane z hydrokortyzonem.

Tabela 1. Istotne interakcje lub działania leków lub substancji z hydrokortyzonem

Klasa lub typ leku - Lek lub substancja	Interakcja/działanie
Leki przeciwbakteryjne - Isoniazyd	Inhibitor CYP3A4
Antybiotyki, leki przeciwgruźlicze - Ryfampicyna	Lek indukujący aktywność cytochromu CYP3A4
Antykoagulanty (doustne)	Wpływ kortykosteroidów na doustne leki przeciwzakrzepowe jest różny. Istnieją doniesienia o zwiększonym i zmniejszonym działaniu leków przeciwzakrzepowych przyjmowanych jednocześnie z kortykosteroidami. Aby uzyskać wymagane działanie przeciwzakrzepowe, konieczne jest monitorowanie wskaźników krzepnięcia.
Leki przeciwdrgawkowe - Karbamazapina	Lek indukujący aktywność cytochromu CYP3A4 (i substrat)
Leki przeciwdrgawkowe - Fenobarbital - Fenytoina	Leki indukujące aktywność cytochromu CYP3A4
Leki antycholinergiczne	Kortykosteroidy mogą wpływać na działanie leków antycholinergicznych.

- blokery nerwowo-mięśniowe	1) Zgłaszano przypadki ostrej miopatii podczas jednoczesnego stosowania dużych dawek kortykosteroidów i leków antycholinergiczných, takich jak blokery nerwowo-mięśniowe (więcej informacji, patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). 2) U pacjentów przyjmujących kortykosteroidy zgłaszano antagonistyczne działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe pankuronium i wekuronium. Interakcja ta może wystąpić w przypadku wszystkich konkurencyjnych blokerów nerwowo-mięśniowych.
Inhibitory cholinoesterazy	Steroidy mogą zmniejszać działanie inhibitorów cholinesteraz w miastonii (myasthenia gravis).
Leki przeciwcukrzycowe	Ponieważ kortykosteroidy mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi, może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.
Leki przeciwwymiotne - Aprepitant - Fosaprepitant	Inhibitory aktywności cytochromu CYP3A4 (i substraty)
Leki przeciwgrzybicze - Intrakonazol - Ketokonazol	Inhibitory CYP3A4 (i substraty)
Leki przeciwwirusowe Inhibitory proteazy HIV	Inhibitory aktywności cytochromu CYP3A4 (i substraty) 1) Inhibitory proteazy, takie jak indynawir i rytonawir, mogą zwiększać stężenie kortykosteroidów w osoczu. 2) Kortykosteroidy mogą indukować metabolizm inhibitorów proteazy HIV, powodując zmniejszenie stężenia w osoczu.
Lek zwiększający działanie farmakokinetyczne - Kobicystat	Inhibitor aktywności cytochromu CYP3A
Inhibitory aromatazy - Aminoglutetymid	Zahamowanie czynności nadnerczy wywołane przez aminoglutetymid może zaostriżyć zmiany hormonalne spowodowane długotrwałym leczeniem glikokortykoidami.
Blokery kanału wapniowego - Diltiazem	Inhibitor aktywności cytochromu CYP3A4 (i substrat)
Glikozydy nasercowe - Digoksyna	Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów z glikozydami nasercowymi może zwiększać ryzyko arytmii lub toksyczności naparstnicy związanej z hipokaliemią. U wszystkich pacjentów przyjmujących te leki jednocześnie należy ściśle monitorować oznaczanie elektrolitów w surowicy, zwłaszcza poziomu potasu.
Estrogeny (w tym doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny)	Inhibitor aktywności cytochromu CYP3A4 (i substrat) Estrogeny mogą nasilać działanie hydrokortyzonu, zwiększając stężenie transkortyny, a tym samym zmniejszając ilość hydrokortyzonu dostępnego do metabolizmu. Dostosowanie dawki hydrokortyzonu może być konieczne, jeśli estrogeny są dodawane do stabilnego schematu dawkowania lub z niego usuwane.
- Sok grejpfrutowy	Inhibitor aktywności cytochromu CYP3A4
Leki immunosupresyjne - Cyklosporyna	Inhibitor aktywności cytochromu CYP3A4 (i substrat) Jednoczesne stosowanie może prowadzić do zwiększonej aktywności zarówno cyklosporyny, jak i kortykosteroidów. Podczas jednoczesnego stosowania zgłaszano drgawki.
Leki immunosupresyjne - Cyklofosfamid - Takrolimus	Substraty CYP3A4
Antybiotyki makrolidowe	Inhibitory CYP3A4 (i substraty)

- Klarytromycyna - Erytromycyna	
Antybiotyki makrolidowe - Troleandomycyna	Inhibitor aktywności cytochromu CYP3A4
NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) - wysoka dawka kwasu acetylosalicylowego	1) Możliwe jest zwiększenie częstości krwawień i owrzodzeń przewodu pokarmowego przy jednoczesnym podawaniu kortykosteroidów i NLPZ. 2) Kortykosteroidy mogą zwiększać klirens dużych dawek kwasu acetylosalicylowego, co może prowadzić do obniżenia stężeń salicylanu w osoczu. Przerwanie leczenia kortykosteroidami może prowadzić do zwiększenia stężenia salicylanu w osoczu i zwiększonego ryzyka toksyczności salicylanu.
Leki obniżające stężenie potasu	Podczas jednoczesnego podawania kortykosteroidów i leków obniżających stężenie potasu (takich jak lek moczopędne) należy uważnie obserwować pacjentów pod kątem rozwoju hipokaliemii. Zwiększone ryzyko hipokaliemii występuje również przy jednoczesnym stosowaniu kortykosteroidów i amfoterycyny B, ksantyn lub agonistów receptorów beta-2. Istnieją doniesienia, że po jednoczesnym zastosowaniu amfoterycyny B i hydrokortyzonu nastąpiło powiększenie serca i zastoinowa niewydolność serca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że kortykosteroidy ograniczają płodność (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa).

Ciąża

Zdolność kortykosteroidów do przenikania do łożyska jest różna dla poszczególnych leków.

Hydrokortyzon może przenikać do łożyska. Nie ma dowodów, że kortykosteroidy powodują zwiększoną częstość występowania wad wrodzonych, gdy są podawane kobietom w okresie ciąży.

Istnieją dowody, że podawanie kortykosteroidów ciężarnym zwierzętom może powodować nieprawidłowości w rozwoju płodu, w tym: rozszczep podniebienia; wewnątrzmaciczne opóźnienie wzrostu oraz wpływ na wzrost i rozwój mózgu. Na podstawie badań na zwierzętach można stwierdzić, że istnieje bardzo małe ryzyko rozszczepu podniebienia i wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu u płodu.

Hipoadrenalizm może teoretycznie wystąpić u noworodków po prenatalnej ekspozycji na kortykosteroidy. Noworodki matek, które otrzymywały takie leczenie w okresie ciąży, powinny być obserwowane pod kątem objawów hipoadrenalizmu i w razie ich wystąpienia należy wdrożyć odpowiednie postępowanie. Jednak gdy kortykosteroidy są niezbędne, pacjentki z prawidłową ciążą mogą być traktowane tak, jakby nie były w ciąży. Pacjentki ze stanem przedrzucawkowym lub zatrzymaniem płynów wymagają ścisłego monitorowania.

W niektórych badaniach retrospektywnych stwierdzono zwiększoną częstość występowania małej masy urodzeniowej u niemowląt w przypadku matek otrzymujących kortykosteroidy. U ludzi ryzyko małej masy urodzeniowej wydaje się być związane z dawką i może być zminimalizowane przez podawanie mniejszych dawek kortykosteroidów.

U niemowląt urodzonych przez matki długotrwale leczone kortykosteroidami w okresie ciąży zaobserwowano przypadki zaćmy.

Karmienie piersią

Kortykosteroidy, w tym hydrokortyzon, przenikają do mleka ludzkiego. Niemowlęta matek przyjmujących farmakologiczne dawki steroidów powinny być uważnie obserwowane pod kątem objawów hamowania czynności nadnerczy. Ten produkt leczniczy powinien być stosowany podczas karmienia piersią tylko po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka zarówno dla matki, jak i dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono systematycznych ocen wpływu kortykosteroidów na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania urządzeń mechanicznych. Po zastosowaniu kortykosteroidów mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak drgawki. W razie ich wystąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania przewidywalnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kortykosteroidów, w tym supresji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, jest skorelowana ze względną siłą działania leku, dawką, czasem podawania i czasem trwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Częstość nieznana	Zakażenia oportunistyczne, zakażenia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Częstość nieznana	Mięsak Kaposiego (zgłaszano przypadki wystąpienia mięsaka Kaposiego u pacjentów leczonych kortykosteroidami)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Leukocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna; reakcja anafilaktoidalna
Zaburzenia endokrynologiczne	Częstość nieznana	Zespół Cushinga, niedoczynność przysadki, zespół odstawienia steroidów
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Kwasica metaboliczna, zatrzymywanie sodu, zatrzymywanie płynów, zasadowica związana z hipokaliemią, dyslipidemia, zmniejszona tolerancja glukozy, zwiększone zapotrzebowanie na insulinę (lub doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą), lipomatoza Zwiększenie apetytu; zwiększenie masy ciała

Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	Zaburzenia afektywne (w tym depresja, euforyczny nastrój, chwiejność emocjonalna, uzależnienie od narkotyków, myśli samobójcze), zaburzenia psychiatryczne (w tym mania, urojenia, omamy i schizofrenia), zaburzenia psychiczne zmiana osobowości, stan splątania, lęk, wahania nastroju, zaburzenia zachowania, bezsenność, drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Częstość nieznana	Tłuszczakowatość zewnątrzoponowa, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego i obrzęk brodawkowaty u dzieci (łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe), drgawki, amnezja, zaburzenia poznawcze, zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Centralna surowicza chorioretinopatia, zaćma, jaskra, wytrzeszcz, niewyraźne widzenie (patrz też punkt 4.4); podwyższone ciśnienie śródgałkowe (co może prowadzić do uszkodzenia nerwu wzrokowego); ścięczenie rogówki lub twardówki; zaostrzenie zakażenia wirusowego lub grzybicznego oczu
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zastoinowa niewydolność serca (u pacjentów podatnych); kardiomiopatia przerostowa u dzieci urodzonych przedwcześnie
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Zakrzepica, w tym choroba zakrzepowo-zatorowa, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Częstość nieznana	Zator płucny*, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	Częstość nieznana	Wrzody żołądka (z perforacją wrzodu żołądka i krwotokiem z wrzodu żołądka), perforacja jelit, ostre zapalenie trzustki, owrzodzenie przełyku, drożdżycza (kandydoza) przełyku, wzdęcia w jamie brzusznej, ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, nadmierne owłosienie, wybroczyny, atrofia skóry, rumień, nadmierna potliwość, siniaki rozstępy, wysypka, świąd, pokrzywka, trądzik, hipopigmentacja skóry, teleangiektazje; hiperpigmentacja skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana	Osłabienie mięśni, bóle mięśni, miopatia, atrofia mięśni, osteoporoza, martwica kości jałowa, złamania patologiczne, artropatia neuropatyczna, bóle stawów, spowolnienie wzrostu,
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Częstość nieznana	Nieregularne miesiączkowanie, brak miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Częstość nieznana	Zaburzenia gojenia ran, obrzęk obwodowy, zmęczenie, ropień jałowy, złe samopoczucie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, obniżenie stężenia potasu we krwi, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie stężenia wapnia w moczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zahamowanie reakcji na testy skórne*, przyrost masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania związane z zabiegami	Częstość nieznana	Złamania kompresyjne rdzenia kręgowego, zerwanie ścięgna

*Wystąpiły u osób obciążonych ryzykiem zakrzepicy/z innymi czynnikami ryzyka zakrzepicy.

* Termin nieuwjęty w MedDRA PT

Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); Rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel: +48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma klinicznych objawów ostrego przedawkowania kortykosteroidów. Po przedawkowaniu należy zapobiegać możliwości wystąpienia supresji czynności nadnerczy poprzez stopniowe zmniejszanie dawek przez wymagany okres. Dalsze epizody traumatyczne w tym okresie mogą wymagać specjalnego leczenia podtrzymującego.

W przypadku przedawkowania nie jest dostępne żadne specyficzne antidotum; należy zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe.

Hydrokortyzon można usuwać za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Glikokortykoidy

Kod ATC: H02AB09

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Glikokortykoidy, naturalne i syntetyczne, są steroidami kory nadnerczy.

Naturalne glikokortykoidy (hydrokortyzon i kortyzon) wykazują również zdolność zatrzymywania soli i są stosowane jako terapia zastępcza w stanach z niedoczynności kory nadnerczy. Ich syntetyczne odpowiedniki są wykorzystywane przede wszystkim ze względu na działanie przeciwzapalne w zaburzeniach wielu układów i narządów.

Hydrokortyzonu sodu bursztynian wykazuje takie samo działanie metaboliczne i przeciwzapalne jak hydrokortyzon. Gdy podawanie pozajelitowe odbywa się w równomolowych ilościach, obie substancje są równoważne pod względem aktywności biologicznej. Łatwo rozpuszczalny w wodzie ester bursztynianu sodowego hydrokortyzonu umożliwia bezpośrednie dożylne podawanie dużych dawek hydrokortyzonu w małej objętości rozpuszczalnika i jest szczególnie przydatny, gdy szybko wymagane są wysokie stężenia hydrokortyzonu. Po dożylnym wstrzyknięciu bursztynianu sodowego hydrokortyzonu widoczne działanie pojawia się w ciągu godziny i utrzymuje się przez zmienny okres czasu.

Glikokortykoidy wywołują głębokie i zróżnicowane działanie metaboliczne. Ponadto modyfikują odpowiedź immunologiczną organizmu na różnorakie bodźce.

Względna siła działania soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu i hydrokortyzonu sodu bursztynianu wskazuje obniżenie liczby eozynofików, które wynosi 5:1 po podaniu dożylnym. Jest to zgodne ze względną siłą działania doustnego metyloprednizolonu i hydrokortyzonu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka hydrokortyzonu u zdrowych mężczyzn wykazuje kinetykę nieliniową, po podaniu pojedynczej dawki hydrokortyzonu sodu bursztynianu większej niż 20 mg dożylnie. Odpowiednie parametry farmakokinetyczne hydrokortyzonu podano w tabeli 2.

Tabela 2. Średnie (odchylenie standardowe) parametry farmakokinetyczne hydrokortyzonu po podaniu pojedynczych dawek dożylnych

	Zdrowi mężczyźni (21-29 lat; N = 6)			
Dawka (mg)	5	10	20	40
Łączne narażenie ($AUC_{0-\infty}$; ng·h/ml)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Klirens (CL; ml/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{dss} ; l)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$; godz.)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)
--	-----------	-----------	-----------	-----------

$AUC_{0-\infty}$ = obszar pod krzywą od czasu zero do nieskończoności.

Wchłanianie

Po podaniu zdrowym mężczyznom pojedynczych dawek dożylnych 5, 10, 20 i 40 mg bursztynianu sodowego hydrokortyzonu średnie wartości maksymalne uzyskane 10 minut po podaniu wyniosły odpowiednio 312, 573, 1095 i 1854 ng/ml. Po podaniu domięśniowym hydrokortyzonu sodu bursztynian jest szybko wchłaniany.

Dystrybucja

Hydrokortyzon ulega w znacznym stopniu dystrybucji do tkanek, przenika przez barierę krew-mózg i przenika do mleka ludzkiego. Objętość dystrybucji hydrokortyzonu w stanie stacjonarnym wynosiła od około 20 do 40 l (Tabela 2). Hydrokortyzon wiąże się z transkortyną glikoproteinową (tj. globuliną wiążącą kortykosteroidy) i albuminą. Wiązanie hydrokortyzonu z białkami osocza u ludzi wynosi około 92%.

Metabolizm

Hydrokortyzon (tj. kortyzol) jest metabolizowany przez 11β -HSD2 do kortyzonu, a następnie do dihydrokortyzonu i tetrahydrokortyzonu. Inne metabolity to dihydrokortyzol, 5α -dihydrokortyzol, tetrahydrokortyzol i 5α -tetrahydrokortyzol. Kortyzon można przekształcić w kortyzol za pomocą dehydrogenazy 11β -hydroksysteroidowej typu 1 (11β -HSD1). Hydrokortyzon jest także metabolizowany przez CYP3A4 do 6β -hydroksykortyzolu (6β -OHF), a 6β -OHF mieścił się w zakresie od 2,8% do 31,7% wszystkich wytworzonych metabolitów, wykazując dużą zmienność międzyosobniczą.

Eliminacja

W ciągu 12 godzin następuje prawie całkowita eliminacja podanej dawki. Po domięśniowym podaniu hydrokortyzonu sodu bursztynian jest wydalany w podobny sposób, jak po wstrzyknięciu dożylnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kortykosteroidy, klasa hormonów steroidowych, która obejmuje hydrokortyzon, dają ujemny wynik w teście mutagenności bakteryjnej. Hydrokortyzon i deksametazon wywoływały aberracje chromosomowe w ludzkich limfocytach *in vitro* i u myszy *in vivo*. Jednak biologiczne znaczenie tych wyników jest niejasne, ponieważ hydrokortyzon nie zwiększył częstości występowania nowotworów w 2-letnim badaniu rakotwórczości na samcach i samicach myszy.

Działania niepożądane nieobserwowane w badaniach klinicznych, ale obserwowane u zwierząt przy poziomach narażenia podobnych do poziomów narażenia klinicznego i o możliwym znaczeniu dla zastosowań klinicznych były następujące. Wykazano, że kortykosteroidy po podaniu szczurom zmniejszają płodność. Zaobserwowano zmniejszenie liczby implantacji i żywych płodów.

Wykazano, że kortykosteroidy mają działanie teratogenne u wielu gatunków zwierząt, gdy są podawane w dawkach równoważnych dawce stosowanej u ludzi. W badaniach reprodukcji zwierząt wykazano, że glikokortykoidy zwiększają częstość występowania wad rozwojowych (rozszerzenie podniebienia, wady szkieletowe), śmiertelności zarodka i płodu (np. zwiększenie resorpcji) oraz opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego. Rozszerzenie podniebienia obserwowano u myszy i chomików po podaniu ciężarnym samicom hydrokortyzonu w fazie organogenezy.

Ocena oddziaływania na środowisko

Badania oceny oddziaływania na środowisko wykazały, że deksametazon wykazywał endokrynologiczne działania niepożądane u gatunków ryb.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka: Zawiera sodu diwodorofosforan jednowodny i disodu fosforan.

Ampułka z rozpuszczalnikiem: Nie zawiera substancji pomocniczych.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Roztwór po rekonstytucji i rozcieńczeniu:

Nie przechowywać w lodówce.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas użytkowania przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C.

O ile metoda rekonstytucji nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast.

Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania w trakcie użytkowania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rekonstytucji i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Liofilizowany proszek:

Fiolka o pojemności 4 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowym niebieskim wieczkiem typu flip-off.

Rozpuszczalnik:

Ampułka o pojemności 2 ml z bezbarwnego szkła typu I.

Produkt leczniczy Hydrocortisone Pharmis jest dostępny w opakowaniach zawierających 50 fiolek i 50 ampułek z rozpuszczalnikiem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Postępowanie:

Przygotowanie roztworu:

Do stosowania dożylnego lub domięśniowego należy aseptycznie przygotować roztwór poprzez dodanie nie więcej niż 2 ml wody do wstrzykiwań do jednej fiołki zawierającej liofilizowany proszek.

Przygotowany roztwór jest izotoniczny lub praktycznie izotoniczny.

W przypadku infuzji dożylnej najpierw należy przygotować roztwór poprzez dodanie nie więcej niż 2 ml wody do wstrzykiwań do fiołki. Następnie roztwór ten można dodać do 100 ml – 1000 ml (ale nie mniej niż 100 ml) 5% roztworu dekstrozy w wodzie (lub w izotonicznym roztworze soli fizjologicznej, jeśli u pacjenta nie jest konieczne ograniczenie ilości sodu).

Po rozpuszczeniu wartość pH roztworu mieści się w zakresie od 7,0 do 8,0.

Produkty lecznicze podawane pozajelitowo powinny być przed podaniem poddane kontroli wzrokowej pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień.
Przygotowany roztwór powinien być przezroczysty bez widocznych cząstek.

Po rekonstytucji wodą do wstrzykiwań należy wyrzucić pozostały roztwór.

Usuwanie:

Niniejszy produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska. (Patrz punkt 5.3)
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmis Biofarmacêutica, Lda.
Praceta do Farol, 77
2750-610 Cascais
Portugalia
Tel.: +351 214823850
Fax: +351 214823859
e-mail: info@pharmis.com

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr pozwolenia: – Opakowanie zawierające 50 fiolek i 50 ampulek z rozpuszczalnikiem

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO