

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

SOLU-CORTEF 100 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg hidrokortizona u obliku natrijevog hidrokortizonsukcinata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna bočica sadrži 11,47 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.
Bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Protuupalni lijek.

Solu-Cortef je indiciran u svakom stanju koje zahtijeva brz i snažni kortikosteroidni učinak kao što su:

1. Endokrini poremećaji
Primarna ili sekundarna adrenokortikalna insuficijencija
2. Kolagene bolesti
Sistemska lupus eritematosus
3. Kožne bolesti
Teški multififormni eritem (Stevens-Johnsonov sindrom)
4. Alergijska stanja
Bronhijalna astma, anafilaktičke reakcije
5. Bolesti probavnih organa
Ulcerozni colitis, Crohnova bolest
6. Bolesti dišnih organa
Aspiracija želučanog sadržaja
7. Hitna medicinska stanja
Solu-Cortef je indiciran u liječenju šoka nastalog zbog adrenokortikalne insuficijencije ili šoka koji ne reagira na konvencionalnu terapiju kada se sumnja na adrenokortikalnu insuficijenciju.

4.2. Doziranje i način primjene

Solu-Cortef se može primijeniti u obliku intravenske injekcije, intravenske infuzije ili intramuskularne injekcije. U hitnim stanjima, prednost se daje intravenskim injekcijama. Nakon početnog hitnog perioda, razmatra se davanje injekcijskih pripravaka dužeg djelovanja ili nekog peroralnog pripravka.

Parenteralni put primjene lijeka preporučljivo je promijeniti u peroralni kad je to klinički prihvatljivo.

Doziranje je obično od 100 mg do 500 mg hidrokortizona, ovisno o težini stanja, primijenjenih intravenskim injiciranjem u trajanju od jedne do deset minuta. Ta se doza može ponoviti u intervalima od 2, 4 ili 6 sati ovisno o kliničkom stanju bolesnika i odgovoru na liječenje.

Potrebe doziranja variraju i moraju se prilagoditi pojedincu ovisno o liječenoj bolesti, njezinoj težini i odgovoru bolesnika na terapiju tijekom cijelog trajanja liječenja. Procjena koristi i rizika mora se stalno iznova donositi u svakom pojedinom slučaju.

Potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu kortikosteroida kako bi se kontroliralo liječeno stanje tijekom najkraćeg vremenskog razdoblja (vidjeti dio 4.4. „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“). Treba odrediti odgovarajuću dozu održavanja postepenim smanjivanjem početne doze lijeka u prikladnim vremenskim intervalima dok se ne postigne najniža doza koja će održavati odgovarajući klinički odgovor.

U pravilu, visoke doze kortikosteroida daju se samo do stabilizacije stanja bolesnika, obično ne duže od 48 - 72 sata. Ako se liječenje visokim dozama hidrokortizona mora produžiti nakon 48 - 72 sata, može nastupiti hipernatremija. U takvim uvjetima može biti poželjno zamijeniti Solu-Cortef s kortikosteroidom poput natrijevog metilprednizolonsukcinata, koji uzrokuje malu ili nikakvu retenciju natrija. Premda nisu česte nuspojave povezane s kratkotrajnom primjenom kortikosteroida u visokim dozama, mogu nastati peptičke ulceracije. Profilaktična terapija antacidima može biti indicirana.

Bolesnici koji dožive težak stres poslije kortikosteroidne terapije, moraju se pažljivo promatrati u smislu znakova i simptoma adrenokortikalne insuficijencije.

Ako je potrebno prekinuti primjenu lijeka nakon dugotrajne terapije, dozu lijeka treba postupno smanjivati, a ne naglo ukinuti (vidjeti dio 4.4 „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“).

Kortikosteroidna terapija je dodatak, a ne zamjena za konvencionalnu terapiju.

Terapija može imati pojačan učinak u bolesnika s bolestima jetre (vidjeti dio 4.4 „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“) te je potrebno razmotriti smanjenje doze.

Stariji bolesnici: Solu-Cortef se primarno koristi za akutna kratkotrajna stanja. Nema podataka da je potrebna promjena doze za starije osobe. Međutim, terapija kod starijih osoba se treba planirati imajući na umu mnogo ozbiljnije posljedice uobičajenih nuspojava kortikosteroida u starijoj dobi koje zahtijevaju klinički nadzor (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija: Iako se doza za djecu može smanjiti, odluku o tome potrebno je donijeti u većoj mjeri temeljem ozbiljnosti stanja i reakcije bolesnika, nego starosti i tjelesne težine djeteta, doza ne bi smjela biti manja od 25 mg dnevno (vidjeti dio 4.4).

Priprema otopine:

Upute za uporabu dvodijelne („Act-O-Vial™“) bočice:

1. Pritisnuti plastični aktivator da se otapalo protisne u donji dio.
2. Nježno tresti da se lijek otopi.
3. Ukloniti plastični umetak koji pokriva centar zatvarača.
4. Sterilizirati vrh zatvarača prikladnim germicidom.

Napomena: prije nastavka potrebno je provesti korake od 1 do 4.

5. Uvesti iglu pod pravim kutem kroz centar zatvarača tako da je vrh malo vidljiv.
6. Okrenuti bočicu i izvući dozu.

Daljnja razrjeđenja nisu potrebna za intravensku ili intramuskularnu injekciju.

Za intravensku infuziju potrebno je pripremiti otopinu na prethodno opisan način.

Tako priređena otopina može se dodati u 100 – 1000 ml vodene otopine 5 %-tne dekstroze (ili izotonične, fiziološke otopine ili 5 % dekstroze u izotoničnoj, fiziološkoj otopini ako bolesnik nije na restrikciji natrijem). U slučajevima kada je potrebna primjena manjeg volumena tekućine, 100 mg - 3000 mg (hidrokortizona) može se dodati u 50 ml gore navedenih otopala. Tako pripremljene otopine fizikalno-kemijski su stabilne najmanje 4 sata i mogu se primijeniti direktno ili putem infuzije koja se spaja na sistem već postojeće infuzije.

Ako je lijek rekonstituiran na opisani način, pH otopine će varirati od 7,0 do 8,0.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Natrijev hidrokortizonsukcinat je kontraindiciran:

- u bolesnika koji imaju sistemska gljivična infekcija ako nije primijenjena specifična antiinfektivna terapija
- za primjenu intratekalnim putem, osim kao dio određenih kemoterapijskih protokola (ne smiju se koristiti otopala koja sadrže benzilni alkohol)
- za epiduralnu primjenu.

Primjena živih ili živih, atenuiranih cjepiva je kontraindicirana u bolesnika koji primaju imunosupresivne doze kortikosteroida.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja i mjere opreza:

Uputa o lijeku za bolesnika nalazi se u pakiranju.

Bolesnici trebaju nositi karticu «Terapija steroidima» koja predstavlja uputu o mjerama opreza u svrhu minimaliziranja rizika i koja daje informacije o liječniku, lijeku, dozi i trajanju terapije.

Nuspojave se mogu svesti na najmanju mjeru primjenom najniže učinkovite doze tijekom što kraćeg vremenskog razdoblja. U svrhu individualne titracije doze potrebne su češće kontrole bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

Imunosupresivni učinci/povećana osjetljivost na infekcije

Kortikosteroidi mogu povećati osjetljivost na infekciju, mogu prikriti neke znakove infekcije, pogoršati postojeće infekcije, povećati rizik od reaktivacije ili egzacerbacije latentnih infekcija, a nove infekcije se mogu pojaviti tijekom njihove uporabe. Supresija upalnog odgovora i imunoloških funkcija povećava osjetljivost na gljivične, virusne ili bakterijske infekcije kao i težinu tih infekcija. Klinička slika takvih infekcija može često biti atipična i može dostići uznapredovali stadij prije nego se prepozna.

Pratite radi moguće pojave infekcije i prema potrebi razmotrite prekid primjene kortikosteroida ili smanjenje doze.

Također je moguća pojava hepatitisa kod osoba koje su nosioci virusa hepatitisa B, a koji primaju kortikosteroide. Stoga je potrebno kontinuirano pratiti simptome i znakove moguće aktivne replikacije virusa hepatitisa B za vrijeme i nakon liječenja pomoću jetrenih testova ili markera. Ukoliko se razvije hepatitis, potrebno je smanjiti dozu ili primijeniti antivirusni agens. Pojava hepatitisa prijavljena je u bolesnika koji su bili HBeAg negativni prije primjene kortikosteroida.

Osobe koje uzimaju lijekove koji suprimiraju imunološki sustav osjetljivije su na infekcije od zdravih pojedinaca. Primjerice, vodene kozice i ospice mogu imati ozbiljniji ili čak smrtonosni tijek kod neimune djece ili kod odraslih koji uzimaju kortikosteroide.

Vodne kozice predstavljaju ozbiljno stanje obzirom da ova obično lakša bolest može biti fatalna u imunosuprimiranih bolesnika. Bolesnike (ili roditelje djece) koji nisu preboljeli vodene kozice potrebno je savjetovati da izbjegavaju bliski osobni kontakt s virusom vodenih kozica ili herpesa zostera i ukoliko su bili izloženi istima trebaju zatražiti hitnu medicinsku pomoć. U neimunih bolesnika koji su bili izloženi virusu, a primaju sistemske kortikosteroide ili su ih primali u prethodna tri mjeseca potrebno je provesti pasivnu imunizaciju s imunoglobulinom virusa varičele/zostera (VZIG). Pasivnu imunizaciju treba primijeniti unutar 10 dana od kontakta s vodenim kozicama. Ako je potvrđena dijagnoza vodenih kozica, bolest zahtijeva kontrolu specijalista i hitno liječenje. Terapiju kortikosteroidima treba nastaviti uz moguće povećanje doze.

Treba izbjegavati mogućnost zaraze ospicama. Ako se to dogodi, odmah treba zatražiti liječnički savjet. Moguća je potreba za profilaksom s normalnim intramuskularnim imunoglobulinom.

Primjena živih ili živih oslabljenih cjepiva kontraindicirana je u bolesnika koji primaju imunosupresivne doze kortikosteroida. Umrtnjena ili inaktivirana cjepiva mogu se dati bolesnicima koji primaju imunosupresivne doze kortikosteroida, no odgovor na takva cjepiva može biti umanjen. Navedeni postupci imunizacije mogu se provesti u bolesnika koji primaju neimunosupresivne doze kortikosteroida.

Upotreba natrijevog hidrokortizonsukcinata u aktivnoj tuberkulozi treba biti ograničena na slučajeve fulminantne ili diseminirane tuberkuloze, kada se kortikosteroidi koriste u kombinaciji s antituberkuloticima. Ako su kortikosteroidi indicirani u bolesnika s latentnom tuberkulozom ili pozitivnim tuberkulinskim testom, neophodan je strogi nadzor zbog mogućnosti reaktivacije bolesti. U slučaju produžene kortikosteroidne terapije, ovi bolesnici moraju primati kemoprofilaksu.

Kaposijev sarkom zabilježen je u bolesnika koji su na kortikosteroidnoj terapiji. Prestanak terapije kortikosteroidima može rezultirati kliničkom remisijom.

Uloga kortikosteroida u septičnom šoku je proturječna temeljem ranijih ispitivanja, koja su pokazala i pozitivne i štetne učinke. Noviji podaci pokazuju da dodatna terapija kortikosteroidima može biti korisna u bolesnika s utvrđenim septičnim šokom koji pokazuju insuficijenciju nadbubrežne žlijezde. No ne preporučuje se njihova rutinska uporaba u septičnom šoku. Sustavni pregledi ne podupire kratkotrajnu primjenu visokih doza kortikosteroida. No meta-analize i pregled pokazuju da bi dulje trajanje terapije (5 do 11 dana) niskom dozom kortikosteroida moglo smanjiti mortalitet, posebice u bolesnika sa septičnim šokom ovisnim o vazopresoru.

Učinci na imunološki sustav

Mogu se pojaviti alergijske reakcije. Nakon parenteralne terapije kortikosteroidima zabilježeni su rijetki slučajevi kožnih reakcija i anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija. Liječnici koji upotrebljavaju lijek trebaju biti pripravnici na takvu mogućnost. Odgovarajuće mjere opreza trebaju biti primijenjene prije uporabe, posebice ako bolesnik ima alergiju na lijekove u osobnoj anamnezi.

Učinci na endokrini sustav

Farmakološke doze kortikosteroida primjenjivane tijekom dužih razdoblja mogu rezultirati supresijom osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) (sekundarna adrenokortikalna insuficijencija). Posljedični stupanj i trajanje adrenokortikalne insuficijencije razlikuje se od bolesnika do bolesnika i ovisi o dozi, učestalosti, vremenu primjene i trajanju terapije glukokortikoidima.

Osim toga, ako se primjena glukokortikoida naglo prekine, akutna adrenalna insuficijencija može dovesti do smrtnog ishoda.

Stoga se sekundarna adrenokortikalna insuficijencija izazvana lijekom može umanjiti postupnim smanjivanjem doze. Ovaj tip relativne insuficijencije može potrajati mjesecima nakon prekida terapije; stoga je u bilo kojoj stresnoj situaciji koja se dogodi tijekom tog razdoblja potrebno ponovno uvesti hormonsku terapiju.

Nakon naglog prekida terapije glukokortikoidima može se pojaviti i sindrom ustezanja steroida, koji naizgled nije povezan s adrenokortikalnom insuficijencijom. Ovaj sindrom uključuje simptome poput anoreksije, mučnine, povraćanja, letargije, glavobolje, vrućice, boli u zglobovima, ljuštenja kože, mialgije, gubitka tjelesne težine i/ili hipotenzije. -Smatra se da ti učinci nastaju zbog iznenadne promjene u koncentraciji glukokortikoida više nego zbog njihovih niskih razina.

Tijekom produžene terapije razvije se adrenokortikalna atrofija koja može potrajati mjesecima nakon prestanka liječenja. U bolesnika koji su primali više od fizioloških doza sistemskih kortikosteroida (otprilike 30 mg hidrokortizona) dulje od 3 tjedna terapija se ne smije naglo prekinuti. Način smanjivanja doze ovisi uglavnom o vjerojatnosti relapsa bolesti prilikom smanjenja doze sistemskih kortikosteroida. Tijekom tog razdoblja može biti potrebna klinička procjena aktivnosti bolesti. Ako nije vjerojatno da će doći do relapsa bolesti tijekom razdoblja smanjenja doze, no postoje dvojbe u vezi supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, doza sistemskih kortikosteroida može biti brzo smanjena na fiziološke doze. Kada se postigne dnevna doza od 30 mg hidrokortizona, smanjivanje doze treba biti sporije kako bi se omogućio oporavak osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.

Nagli prekid terapije sistemskim kortikosteroidima koja je trajala do 3 tjedna, prihvatljiv je ako se smatra da relaps bolesti nije vjerojatan. Nagli prekid terapije s dozama do 160 mg hidrokortizona dnevno tijekom 3 tjedna, u većine bolesnika vjerojatno neće dovesti do klinički značajne supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Postupni prekid terapije sistemskim kortikosteroidima treba razmotriti u sljedećim skupinama bolesnika, čak i nakon terapije koja je trajala 3 tjedna ili manje:

- Bolesnici koji su primali ponavljane cikluse terapije sistemskim kortikosteroidima, osobito ako su terapije trajale dulje od 3 tjedna.
- Ako je kratkotrajna terapija propisana unutar godine dana od prekida dugotrajne terapije (mjeseci ili godine).
- Bolesnici koji imaju druge rizike za adrenokortikalnu insuficijenciju, a da to nije egzogena terapija kortikosteroidima.
- Bolesnici koji primaju doze sistemskih kortikosteroida veće od 160 mg hidrokortizona dnevno.
- Bolesnici koji ponavljano uzimaju doze uvečer.

S obzirom da glukokortikoidi mogu uzrokovati ili pogoršati Cushingov sindrom, glukokortikoide treba izbjegavati u bolesnika s Cushingovom bolesti.

Učinak kortikosteroida pojačan je u bolesnika s hipotireozom.

U bolesnika s hipertireozom i hipokalijemijom izazvanom hidrokortizonom može se pojaviti tireotoksična periodična paraliza (TPP). Treba posumnjati na TPP u bolesnika liječenih hidrokortizonom u kojih se jave znakovi ili simptomi mišićne slabosti, osobito u bolesnika s hipertireozom.

Ako se sumnja na TPP, potrebno je odmah početi s praćenjem razina kalija u krvi i na odgovarajući način ih tretirati kako bi se osigurao povratak na normalne razine kalija u krvi.

Metabolizam i prehrana

Kortikosteroidi, uključujući hidrokortizon, mogu povišiti razinu glukoze u krvi, pogoršati već postojeći dijabetes te predisponirati bolesnike na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima nastanku dijabetesa melitusa.

Psihijatrijski učinci

Bolesnike i/ili njegovatelje treba upozoriti da se kod uzimanja kortikosteroida mogu javiti potencijalno teške psihijatrijske nuspojave (vidjeti dio 4.4). Simptomi se obično javljaju unutar nekoliko dana od početka liječenja. Rizik može biti veći kod viših doza / veće sistemske izloženosti (vidjeti dio 4.5), iako se na temelju visine doze ne može predvidjeti početak, težina ili trajanje nuspojava. Većina nuspojava povlači se nakon smanjenja doze ili prekida liječenja, iako može biti potrebno specifično liječenje. Bolesnicima/njegovateljima treba preporučiti da zatraže savjet liječnika ako se razviju zabrinjavajući psihološki problemi, osobito ako se posumnja na depresivno raspoloženje ili suicidalne misli. Bolesnike/njegovatelje treba upozoriti na moguće psihijatrijske poremećaje koji se mogu pojaviti odmah nakon smanjenja doze / prekida uzimanja sistemskih kortikosteroida.

Potrebna je posebna pažnja kada se razmatra primjena sistemskih kortikosteroida u bolesnika s teškim afektivnim poremećajem u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi. To uključuje depresiju ili manično-depresivnu bolest i prethodnu psihozu povezanu s primjenom steroida.

Učinci na živčani sustav

Kortikosteroide treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s epileptičkim poremećajima.

Kortikosteroide treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s miastenijom gravis (vidjeti također odlomak o miopatiji u dijelu Učinci na mišićno-koštani sustav).

Zabilježeni su teški medicinski događaji povezani s intratekalnim/epiduralnim putovima primjene (vidjeti dio 4.3).

Zabilježeni su slučajevi epiduralne lipomatoze u bolesnika koji su uzimali kortikosteroide, obično u dugotrajnoj terapiji visokim dozama.

Učinci na oko

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida. Centralna serozna korioretinopatija može dovesti do odvajanja mrežnice.

Produljena upotreba kortikosteroida može uzrokovati posteriornu supkapsularnu kataraktu i nuklearnu kataraktu (posebice kod djece), egzoftalmus ili povišen intraokularni tlak, a posljedica može biti glaukom s mogućim oštećenjem očnih živaca. U bolesnika koji primaju glukokortikoide mogu se također češće razviti sekundarne gljivične i virusne infekcije oka.

Liječenje hidrokortizonom povezano je s centralnom seroznom retinopatijom, što može uzrokovati trajno oštećenje vida ako se nastavi s primjenom kortikosteroida.

Kortikosteroide treba koristiti oprezno u bolesnika s očnim herpesom simpleksom zbog opasnosti od perforacije rožnice.

Učinci na srce

Nuspojave glukokortikoida na kardiovaskularni sustav, kao što su dislipidemija i hipertenzija, mogu predisponirati liječene bolesnike s postojećim kardiovaskularnim čimbenicima rizika nastanku dodatnih kardiovaskularnih učinaka ako se liječenje provodi visokim dozama i u produljenim ciklusima. U skladu s tim, kortikosteroidi se trebaju pažljivo primjenjivati u takvih bolesnika te je potrebno obratiti pozornost na promjenu rizika i dodatno praćenje srčane funkcije ako je potrebno. Terapija niskom dozom može smanjiti pojavnost komplikacija kod terapije kortikosteroidima.

U slučajevima kongestivnog zatajenja srca sistemske kortikosteroide treba primjenjivati s oprezom i samo ako je to prijeko potrebno.

Zbog steroidima induciranog poremećaja elektrolita/gubitka kalija (vidjeti dio 4.8) potreban je oprez kod primjene kortikosteroida u bolesnika koji primaju kardioaktivne lijekove poput digoksina.

Prijavljena je hipertrofična kardiomiopatija nakon primjene hidrokortizona u nedonoščadi te je stoga potrebno provesti odgovarajuću dijagnostičku procjenu te praćenje srčane funkcije i strukture.

Učinci na krvne žile

Pri primjeni kortikosteroida prijavljeni su slučajevi tromboze, uključujući vensku tromboemboliju. Kortikosteroidi, uključujući hidrokortizon, se stoga moraju primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju ili mogu imati predispoziciju za tromboembolijske poremećaje.

Steroide treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s hipertenzijom.

Učinci na probavni sustav

Visoke doze kortikosteroida mogu uzrokovati akutni pankreatitis. Ne postoji usuglašeno mišljenje o tome jesu li kortikosteroidi sami po sebi odgovorni za peptički ulkus koji se opaža tijekom terapije; međutim, terapija glukokortikoidima može prikriti simptome peptičkog ulkusa tako da može doći do perforacije ili krvarenja bez značajne boli. Terapija glukokortikoidima može prikriti peritonitis ili druge znakove ili simptome povezane s poremećajima probavnog sustava, kao što su perforacija ili opstrukcija crijeva ili pankreatitis. U kombinaciji s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovima) povećan je rizik od razvoja ulkusa probavnog sustava.

Kortikosteroide treba primjenjivati s oprezom kod nespecifičnog ulceroznog kolitisa.

Učinci na jetru i žuč

Zabilježeni su poremećaji jetre i žuči koji mogu biti reverzibilni nakon prekida terapije. Stoga je potrebno odgovarajuće praćenje.

Hidrokortizon može imati pojačan učinak u bolesnika s bolestima jetre, budući da su u takvih bolesnika metabolizam i eliminacija hidrokortizona značajno smanjeni.

Učinci na mišićno-koštani sustav

Akutna miopatija zabilježena je kod primjene visokih doza kortikosteroida, a najčešće u bolesnika s poremećajima neuromuskularnog prijenosa (npr. miastenija gravis) ili u bolesnika koji primaju istodobnu terapiju antikolinergicima, kao što su lijekovi koji blokiraju neuromuskularnu vezu (npr.

pankuronij). Ta je akutna miopatija generalizirana, može uključivati očne i respiratorne mišiće i može uzrokovati kvadriparezu. Mogu se pojaviti povećanja kreatin kinaze. Za kliničko poboljšanje ili oporavak nakon prekida uzimanja kortikosteroida može biti potrebno od nekoliko tjedana do nekoliko godina.

Osteoporoza se obično povezuje s dugotrajnom primjenom i velikim dozama glukokortikoida. Kortikosteroide treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s osteoporozom (posebice su pod rizikom žene nakon menopauze).

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Kortikosteroide treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

Pretrage

Hidrokortizon može uzrokovati povišenje krvnog tlaka, zadržavanje soli i vode i pojačano izlučivanje kalija. Možda će biti potrebno ograničiti unos soli i nadomjestiti kalij. Svi kortikosteroidi pojačavaju izlučivanje kalcija.

Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije

Sistemske kortikosteroidi ne smiju se primjenjivati za liječenje traumatskih ozljeda mozga, ozljeda glave ili moždanog udara, s obzirom da nije vjerojatno da će takvo liječenje biti od koristi, a može čak biti štetno. Multicentrično ispitivanje pokazalo je povećanu smrtnost u 2. tjednu i 6. mjesecu nakon ozljede u skupini koja je primila natrijev metilprednizolonsukcinat u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Uzročna-posljedična povezanost s natrijevim metilprednizolonsukcinatom nije utvrđena.

Ostalo

Budući da komplikacije liječenja glukokortikoidima ovise o veličini doze i trajanju liječenja, u svakom pojedinom slučaju potrebno je donijeti odluku o omjeru rizika i koristi s obzirom na dozu i trajanje liječenja, kao i to hoće li se primjenjivati dnevna ili povremena terapija.

Za kontrolu stanja koje se liječi potrebno je primjenjivati najnižu moguću dozu kortikosteroida, a kad je moguće smanjenje doze, treba je smanjivati postupno.

Očekuje se da će istodobna primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida (vidjeti dio 4.5).

Acetilsalicilnu kiselinu i nesteroidne protuupalne lijekove treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji s kortikosteroidima (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena oralnih antikoagulanasa i hidrokortizona može povećati rizik od krvarenja. Također su prijavljeni smanjeni učinci oralnih antikoagulanasa. Za bolesnike liječene antagonistima vitamina K preporučuje se češće praćenje protrombinskog vremena (INR), posebno tijekom početka liječenja ili prilagođavanja doze hidrokortizona (vidjeti dio 4.5.).

Nakon primjene sistemskih kortikosteroida prijavljena je feokromocitomska kriza, koja može biti smrtonosna. Bolesnicima u kojih se sumnja ili je dokazan feokromocitom, kortikosteroidi se smiju davati tek nakon odgovarajuće procjene rizika i koristi.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je sindrom lize tumora (engl. *tumor lysis syndrome*, TLS) u bolesnika koji boluju od zloćudnih bolesti, uključujući hematološke zloćudne bolesti i solidne tumore,

nakon primjene sistemskih kortikosteroida samih ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutcima. Bolesnici s visokim rizikom od razvoja TLS-a, kao što su bolesnici s tumorima s visokom stopom proliferacije, velikim tumorskim opterećenjem i jakom osjetljivošću prema citotoksičnim lijekovima, moraju biti pažljivo nadzirani uz prikladne mjere opreza.

Posebna upozorenja:

Prilikom razmatranja uporabe sistemskih kortikosteroida treba obratiti osobitu pozornost na bolesnike sa sljedećim stanjima, pri kojima je potreban pojačan klinički nadzor.

1. epilepsija
2. svježe intestinalne anastomoze
3. predispozicija za tromboflebitis
4. apsces ili druge piogene infekcije
5. divertikulitis
6. nedavni infarkt miokarda (zabilježena je ruptura miokarda)

Primjena u djece:

Rast i razvoj dojenčadi i djece na produljenoj terapiji kortikosteroidima treba pomno pratiti.

Rast može biti suprimiran u djece koja primaju dugotrajnu terapiju glukokortikoidima u više doza dnevno. Primjenu takvog režima treba ograničiti na najozbiljnije indikacije.

Dojenčad i djeca na produljenoj terapiji kortikosteroidima pod posebnim su rizikom od povišenog intrakranijalnog tlaka.

Visoke doze kortikosteroida mogu uzrokovati pankreatitis u djece.

Primjena u starijih osoba:

Najčešće nuspojave sistemskih kortikosteroida mogu biti povezane s ozbiljnijim posljedicama u starijoj dobi, posebice s osteoporozom, hipertenzijom, hipokalemijom, dijabetesom, osjetljivošću prema infekcijama i stanjivanju kože. U svrhu izbjegavanja po život opasnih reakcija, zahtijeva se kontinuiran klinički nadzor.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Hidrokortizon se metabolizira putem 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaze tipa 2 (11 β -HSD2) i enzima citokroma P450 (CYP) 3A4. Enzim CYP3A4 katalizira 6 β -hidroksilaciju steroida, esencijalni metabolički korak faze I za endogene i sintetske kortikosteroide. Mnogi drugi lijekovi također su supstrati enzima CYP3A4, a za neke od njih se pokazalo da mijenjaju metabolizam glukokortikoida indukcijom (pozitivnom regulacijom) ili inhibicijom enzima CYP3A4.

INHIBITORI CYP3A4 – Mogu smanjiti jetreni klirens i povećati koncentracije hidrokortizona u plazmi. U prisutnosti inhibitora CYP3A4 (primjerice, ketokonazola, itrakonazola, klaritromicina i soka grejpa) možda će biti potrebno smanjiti dozu hidrokortizona kako bi se izbjegla toksičnost steroida.

INDUKTORI CYP3A4 – Mogu povećati jetreni klirens i smanjiti koncentracije hidrokortizona u plazmi. U prisutnosti induktora CYP3A4 (primjerice, rifampicina, karbamazepina, fenobarbitala i fenitoina) možda će biti potrebno povećati dozu hidrokortizona kako bi se postigao željeni odgovor.

SUPSTRATI CYP3A4 – U prisutnosti drugog supstrata CYP3A4 može biti zahvaćen jetreni klirens hidrokortizona uz potrebu odgovarajuće prilagodbe doze. Također, uz istodobnu primjenu vjerojatniji je nastanak nuspojava povezanih s primjenom pojedinačnog lijeka.

UČINCI KOJI NISU POSREDOVANI ENZIMOM CYP3A4 – Ostale interakcije i učinci koji nastaju uz hidrokortizon opisani su u tablici 1 u nastavku.

Tablica 1 daje popis i opise najčešćih i/ili kliničkih važnih interakcija lijekova ili učinaka s hidrokortizonom.

Tablica 1. Važne interakcije/učinci lijekova ili tvari s hidrokortizonom

Skupina ili vrsta lijeka - LIJEK ili TVAR	Interakcija/Učinak
Antibakterijski lijek - IZONIAZID	INHIBITOR CYP3A4
Antibiotik, lijek protiv tuberkuloze - RIFAMPICIN	INDUKTOR CYP3A4
Oralni antikoagulansi - ANTAGONISTI VITAMINA K I ONI KOJI NISU ANTAGONISTI VITAMINA K	Učinak istodobne primjene kortikosteroida s oralnim antikoagulansima može varirati. Postoje izvješća o povećanim kao i o smanjenim učincima tih antikoagulansa kada se daju istodobno s kortikosteroidima. Stoga je potrebno pratiti indekse koagulacije kako bi se održali željeni učinci antikoagulansa.
Antikonvulzivi - KARBAMAZEPIN	INDUKTOR CYP3A4 (i SUPSTRAT)
Antikonvulzivi - FENOBARBITAL - FENITOIN	INDUKTORI CYP3A4
Antikolinergici - NEUROMUSKULARNI BLOKATORI	Kortikosteroidi mogu utjecati na učinak antikolinergika. 1) Akutna miopatija zabilježena je kod istodobne primjene visokih doza kortikosteroida i antikolinergika, kao što su neuromuskularni blokatori (vidjeti dio 4.4). 2) Antagonizam učinaka neuromuskularne blokade pankuronija i vekuronija zabilježen je kod bolesnika koji uzimaju kortikosteroide. Ova interakcija može se očekivati sa svim kompetitivnim neuromuskularnim blokatorima.
Antikolinesteraze	Steroidi mogu smanjiti učinke antikolinesteraza kod miastenije gravis.
Antidijabetici	S obzirom da kortikosteroidi mogu povećati koncentracije glukoze u krvi, mogu biti potrebne prilagodbe doze antidijabetika.
Antiemetici - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBITORI CYP3A4 (i SUPSTRATI)
Antimikotici - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL	INHIBITORI CYP3A4 (i SUPSTRATI)
Antiviroici - INHIBITORI HIV PROTEAZE	INHIBITORI CYP3A4 (i SUPSTRATI) 1) Inhibitori proteaze poput indinavira i ritonavira mogu povećati koncentracije kortikosteroida u plazmi. 2) Kortikosteroidi mogu inducirati metabolizam inhibitora HIV-proteaze što rezultira smanjenim koncentracijama u plazmi.
Lijek koji potiče farmakokinetiku - KOBICISTAT	INHIBITOR CYP3A4
Inhibitori aromataze	Adrenalna supresija uzrokovana aminoglutetimidom može pogoršati

Skupina ili vrsta lijeka - LIJEK ili TVAR	Interakcija/Učinak
- AMINOGLUTETIMID	endokrine promjene uzrokovane produljenim liječenjem glukokortikoidima.
Blokatori kalcijevih kanala - DILTIAZEM	INHIBITOR CYP3A4 (i SUPSTRAT)
Srčani glikozidi - DIGOKSIN	Istodobna primjena kortikosteroida sa srčanim glikozidima može povećati mogućnost za aritmije ili toksičnost digitalisa povezanu s hipokalijemijom. Kod svih bolesnika koji uzimaju bilo koju od ovih kombiniranih terapija potrebno je pomno pratiti elektrolite u serumu, a posebice razine kalija.
Estrogeni (uključujući peroralne kontraceptive koji sadrže estrogene)	INHIBITOR CYP3A4 (i SUPSTRAT) Estrogeni mogu pojačati učinke hidrokortizona povećanjem koncentracije transkortina, čime smanjuju količinu hidrokortizona raspoloživu za metaboliziranje. Prilagodbe doze hidrokortizona mogu biti potrebne ako se estrogeni dodaju ili povlače iz stabilnog režima doziranja.
- SOK GREJPA	INHIBITOR CYP3A4
Imunosupresiv - CIKLOSPORIN	INHIBITOR CYP3A4 (i SUPSTRAT) Može se pojaviti povećana aktivnost ciklosporina i kortikosteroida kada se dva lijeka primjenjuju istodobno. Kod ove istodobne primjene zabilježene su konvulzije.
Imunosupresiv - CIKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS	SUPSTRATI CYP3A4
Makrolidni antibakterijski lijekovi - KLARITROMICIN - ERITROMICIN	INHIBITORI CYP3A4 (i SUPSTRATI)
Makrolidni antibakterijski lijek - TROLEANDOMICIN	INHIBITOR CYP3A4
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) Visoke doze acetilsalicilne kiseline	1) Može postojati povećana incidencija krvarenja i ulkusa u probavnom sustavu kada se kortikosteroidi primjenjuju s NSAIL lijekovima. 2) Kortikosteroidi mogu povećati klirens visoke doze acetilsalicilne kiseline što može dovesti do smanjene razine salicilata u serumu. Prekid liječenja kortikosteroidima može uzrokovati povišene serumske razine salicilata koje bi mogle uzrokovati povećani rizik od toksičnosti salicilata.
Lijekovi koji troše kalij	Kada se kortikosteroidi primjenjuju istodobno s lijekovima koji troše kalij (primjerice, s diureticima) bolesnike treba pomno pratiti zbog razvoja hipokalijemije. Također postoji povećani rizik od hipokalijemije uz istodobnu primjenu kortikosteroida s amfotericinom B, ksantinima ili agonistima beta2 receptora. Zabilježeni su slučajevi u kojima je istodobna primjena amfotericina B i hidrokortizona popraćena uvećanjem srca i kongestivnim zatajenjem srca.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena kortikosteroida u životinja tijekom trudnoće može uzrokovati abnormalnosti fetalnog razvoja uključujući rascjep nepca, zastoj intrauterinog rasta, oštećen rast i razvoj mozga. Nema dokaza da kortikosteroidi rezultiraju povećanom incidencijom kongenitalnih abnormalnosti poput rascjepa nepca u ljudi, međutim, dugotrajna ili ponavljana primjena kortikosteroida tijekom trudnoće može povećati rizik od sporijeg intrauterinog rasta. Hipoadrenalizam se teoretski može dogoditi u novorođenčeta nakon prenatalnog izlaganja kortikosteroidima, ali se obično spontano razriješi nakon rođenja i rijetko je klinički značajan. Kao i sa svim ostalim lijekovima, kortikosteroidi bi se trebali prepisivati i koristiti

samo onda kada korist od te terapije za majku i dijete nadmašuje njene rizike. Međutim, ukoliko je primjena kortikosteroida nužna, bolesnice u normalnoj trudnoći mogu se tretirati kao da nisu u trudnoći.

Sposobnost kortikosteroida da prolaze kroz placentalnu barijeru varira između pojedinačnih lijekova, no hidrokortizon lako prolazi kroz placentalnu barijeru. Neka retrospektivna ispitivanja otkrila su povećanu pojavnost niske tjelesne težine kod novorođenčadi čije su majke u trudnoći primale kortikosteroide. Čini se da je kod ljudi rizik od niske tjelesne težine pri rođenju povezan s dozom i da se može smanjiti primjenom nižih doza kortikosteroida. Dojenčad čije su majke primale znatne doze kortikosteroida tijekom trudnoće treba pažljivo pratiti i procijeniti prisutnost znakova adrenalne insuficijencije.

Katarakta je uočena u dojenčadi čije su majke liječene kortikosteroidima dulje razdoblje tijekom trudnoće.

Dojenje

Kortikosteroidi se izlučuju u majčinom mlijeku, premda ne postoje dostupni podaci za hidrokortizon. Doze do 160 mg hidrokortizona dnevno vjerojatno neće uzrokovati sistemske učinke u dojenčeta. Dojenčad majki koje uzimaju više doze mogu imati određen stupanj adrenalne supresije, ali korist od dojenja vjerojatnije nadmašuje svaki teorijski rizik.

Ovaj lijek se može primjenjivati tijekom dojenja samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika za majku i dijete.

Plodnost

Pokazalo se da kortikosteroidi smanjuju plodnost u ispitivanjima koja su provedena na životinjama (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije utvrđen utjecaj kortikosteroida na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. U bolesnika na terapiji kortikosteroidima moguće su nuspojave kao što su sinkopa, vrtoglavica i konvulzije. Ako se navedene nuspojave dogode, bolesnici ne smiju upravljati vozilima i strojevima.

4.8. Nuspojave

Obzirom da se Solu-Cortef uobičajeno primjenjuje kratkotrajno, nije vjerojatno da će doći do nuspojava; međutim, potrebno je prepoznati vjerojatnost nuspojava koje povezujemo s kortikosteroidnom terapijom (vidjeti dio 4.4).

Organski sustavi	Nuspojave (učestalost nepoznata- ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<i>Infekcije i infestacije</i>	Oportunističke infekcije; Infekcija
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	Kaposijev sarkom (zabilježen je u bolesnika koji primaju kortikosteroidnu terapiju)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Leukocitoza
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Preosjetljivost na lijek; Anafilaktička i anafilaktoidna reakcija
<i>Endokrini poremećaji</i>	Cushingoidni izgled; Supresija hipotalamo-pituitarno-adrenalne osi; Sindrom ustezanja zbog prekida terapije steroidima

Organski sustavi	Nuspojave (učestalost nepoznata- ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Metabolička acidoza; Retencija natrija; Retencija tekućine; Hipokalijemijska alkalozia; Dislipidemija; Poremećaj tolerancije na glukozu; Povećana potreba za inzulinom (ili oralnim hipoglikemicima kod dijabetičara); Lipomatoza; Povećani apetit (što može rezultirati porastom tjelesne težine)
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>	Afektivni poremećaji (uključujući depresiju, euforično raspoloženje, afektivnu labilnost, ovisnost o lijekovima i suicidalne misli); Psihotični poremećaj (uključujući maniju, deluziju, halucinaciju i shizofreniju); Mentalni poremećaj; Promjena osobnosti; Stanje konfuzije; Anksioznost; Promjene raspoloženja; Neuobičajeno ponašanje; Nesanica; Razdražljivost
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Epiduralna lipomatoza; Povišeni intrakranijalni tlak; Benigna intrakranijalna hipertenzija; Epileptički napadaji; Amnezija; Kognitivni poremećaj; Omaglica; Glavobolja;
<i>Poremećaji oka</i>	Centralna serozna korioretinopatija; Katarakta; Glaukom; Egzoftalmus; Stanjenje rožnice ili bjeloočnice; Egzacerbacija oftalmičkih virusnih ili gljivičnih oboljenja; Zamućen vid (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Vrtoglavica
<i>Srčani poremećaji</i>	Kongestivno zatajenje srca (u osjetljivih bolesnika); Ruptura miokarda nakon infarkta miokarda; hipertrofična kardiomiopatija u nedonoščadi
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Tromboza uključujući vensku tromboemboliju; Hipertenzija; Hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Plućna embolija; Štucavica;
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Peptički ulkus (s mogućom perforacijom i krvarenjem peptičkog ulkusa); Perforacija crijeva; Želučano krvarenje; Pankreatitis; Ezofagitis; Ezofagealna ulceracija; Ezofagealna kandidijaza; Abdominalna distenzija; Bol u abdomenu; Proljev; Dispepsija; Mučnina
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Angioedem; Hirzutizam, Petehije; Ekhimozе; Atrofija kože; Eritem; Hiperhidroza; Strije na koži; Osip; Pruritus; Urtikarija; Akne; Hipopigmentacija kože; hiperpigmentacija; Teleangiektazija
<i>Poremećaji mišićno – koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Slabost mišića; Mialgija; Miopatija; Atrofija mišića; Osteoporoza; Osteonekroza; Patološka fraktura; Neuropatska artropatija; Artralgiја; Usporeni rast
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Neredovita menstruacija; Amenoreja
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Narušeno cijeljenje rana; Periferni edem; Umor; Malaksalost; Reakcije na mjestu injekcije; Sterilni apscesi; Bol
<i>Pretrage</i>	Povećanje intraokularnog tlaka; Smanjena tolerancija na ugljikohidrate; Snižanje razine kalija

Organski sustavi	Nuspojave (učestalost nepoznata- ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
	u krvi; Povećano izlučivanje kalcija urinom; Povećanje alanin aminotransferaze; Povećanje aspartat aminotransferaze; Povišena razina alkalne fosfataze u krvi; Povišena razina ureje u krvi; Supresija reakcija na kožne testove*; povećanje tjelesne težine
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Kompresivna fraktura kralježnice; Ruptura tetive

*Nije preporučeni MedDRA pojam

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nema kliničkih sindroma akutnog predoziranja kortikosteroidima. U slučaju predoziranja nema specifičnog antidota; liječenje je suportivno i simptomatsko.

Hidrokortizon se može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: glukokortikoidi, ATK oznaka: H02AB09

Glukokortikoidi, prirodni i sintetski, su adrenokortikalni steroidi.

Prirodni glukokortikoidi (hidrokortizon i kortizon), koji imaju i svojstva zadržavanja soli, koriste se kao nadomjesna terapija kod stanja adrenokortikalne deficijencije. Njihovi sintetski analozi se prvenstveno koriste zbog svojih protuupalnih učinaka kod poremećaja mnogih organskih sustava.

Natrijev hidrokortizonsukcinat ima isto metaboličko i protuupalno djelovanje kao i hidrokortizon. Kada se daju parenteralno i u jednakim molarnim količinama, oba spoja imaju jednaku biološku aktivnost. U vodi visoko topljivi ester natrijeva sukcinata hidrokortizona omogućava neposrednu intravensku primjenu visokih doza hidrokortizona u malom volumenu otapala te je posebice koristan kada je potrebno brzo postizanje visokih razina hidrokortizona u krvi. Nakon intravenske injekcije natrijeva hidrokortizonsukcinata vidljivi učinci javljaju se unutar jednog sata, a trajanje im je promjenljivo. Glukokortikoidi uzrokuju intenzivne i raznovrsne metaboličke učinke. Osim toga, oni mijenjaju imunološki odgovor tijela na različite podražaje.

Relativna jačina natrijevog metilprednizolonsukcinata i natrijevog hidrokortizonsukcinata iznosi pet naspram jedan. To je dosljedno s relativnom jačinom metilprednizolona i hidrokortizona kada se primjenjuju kroz usta.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika hidrokortizona u zdravih muških ispitanika pokazala je nelinearnu kinetiku kod primjene pojedinačne intravenske doze natrijevog hidrokortizonsukcinata veće od 20 mg, a odgovarajući farmakokinetički parametri hidrokortizona prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Srednja vrijednost (SD) farmakokinetičkih parametara hidrokortizona nakon pojedinačnih intravenskih doza

	Zdravi odrasli muškarci (21-29 godina; N = 6)			
Doza (mg)	5	10	20	40
Ukupna izloženost ($AUC_{0-\infty}$; 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)
Volumen distribucije u ravnotežnom stanju (V_{dss} ; l)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)
Poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$; sat)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)

$AUC_{0-\infty}$ = Područje ispod krivulje od vremena 0 do beskonačnosti

Apsorpcija

Nakon primjene pojedinačnih intravenskih doza natrijeva hidrokortizonsukcinata od 5, 10, 20 i 40 mg zdravim muškim ispitanicima, srednje vršne vrijednosti dobivene 10 minuta nakon doziranja iznosile su 312, 573, 1095 odnosno 1854 ng/ml. Natrijev hidrokortizonsukcinat brzo se apsorbira kad se primjenjuje intramuskularno.

Distribucija

Hidrokortizon se opsežno distribuira u tkiva, prolazi krvno-moždanu barijeru te se izlučuje u majčino mlijeko. Volumen distribucije u ravnotežnom stanju za hidrokortizon varirao je u rasponu od približno 20 do 40 l (tablica 2). Hidrokortizon se veže za glikoprotein transkortin (tj. na globulin koji veže kortikosteroid) i albumin. Vezanje hidrokortizona na proteine u plazmi ljudi iznosi približno 92%.

Biotransformacija

Hidrokortizon (tj. kortizol) se metabolizira putem 11β -HSD2 u kortizon i dalje u dihidrokortizon i tetrahidrokortizon. Drugi metaboliti uključuju dihidrokortizol, 5α -dihidrokortizol, tetrahidrokortizol i 5α -tetrahidrokortizol. Kortizon se može pretvoriti u kortizol putem 11β -hidroksisteroid dehidrogenaze tipa 1 (11β -HSD1).

Hidrokortizon se također metabolizira putem CYP3A4 u 6β -hidroksikortizol (6β -OHF). Udio 6β -hidroksikortizola (6β -OHF) varira od 2,8% do 31,7% ukupno dobivenih metabolita, što ukazuje na veliku interindividualnu varijabilnost.

Eliminacija

Izlučivanje primijenjene doze gotovo je dovršeno unutar 12 sati. Kada se natrijev hidrokortizonsukcinat primjenjuje intramuskularno, izlučuje se na sličan način kao nakon intravenske injekcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karcinogeneza/mutagenaza:

Kortikosteroidi, uključujući hidrokortizon, dosljedno su negativni u bakterijskim testovima mutagenosti. Hidrokortizon je inducirao kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima *in vitro* te kod miševa *in vivo*. Međutim, biološki značaj tih nalaza nije jasan jer hidrokortizon nije povećao incidenciju tumora kod štakora tijekom dvogodišnjeg ispitivanja kancerogenosti.

Reproduktivna toksičnost:

Pokazalo se da se pri primjeni kortikosteroida u štakora, smanjila plodnost te broj implantacija i živih fetusa.

Dokazano je da su kortikosteroidi teratogeni u mnogih vrsta kada se daju u dozama jednakim ljudskoj dozi. U ispitivanjima reprodukcije na životinjama pokazalo se da glukokortikoidi povećavaju pojavnost malformacija (rascjep nepca, malformacije kostura), embriofetalnu smrtnost (povećanje stupnja resorpcije fetusa) te zaostajanje u intrauterinom rastu ploda.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Odjeljak s liofilizatom

natrijev dihidrogenfosfat
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
natrijev hidroksid 10 %-tna otopina
voda za injekcije

Odjeljak s otapalom

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu opisane.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti lijeka je 4 godine.

Nakon rekonstitucije, otopina je fizikalno-kemijski stabilna 6 sati ako se čuva na temperaturi ispod 25 °C, zaštićena od svjetlosti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25 °C.
Za dodatne informacije, vidjeti dio 4.2.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica s praškom u donjem dijelu i 2 ml otapala u gornjem dijelu.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu dvodijelne („Act-O-Vial“) bočice:

1. Pritisnuti plastični aktivator da se otapalo protisne u donji dio.
2. Nježno tresti da se lijek otopi.
3. Ukloniti plastični umetak koji pokriva centar zatvarača.
4. Sterilizirati vrh zatvarača odgovarajućim germicidom.

Napomena: prije nastavka potrebno je provesti korake od 1 do 4.

5. Uvesti iglu pod pravim kutom kroz centar zatvarača tako da je vrh malo vidljiv.
6. Okrenuti bočicu i izvući dozu.

Intravenska ili intramuskularna injekcija:

Otopinu je potrebno pripremiti u skladu sa uputama za uporabu dvodijelne („Act-O-Vial“) bočice.

Nije potrebno dodatno razrjeđivanje.

Intravenska infuzija: potrebno je pripremiti otopinu u skladu sa uputama za uporabu dvodijelne („Act-O-Vial“) bočice.

Tako priređena otopina može se dodati u 100 – 1000 ml vodene otopine 5 %-tne dekstroze (ili izotonične, fiziološke otopine ili 5 % dekstroze u izotoničnoj, fiziološkoj otopini ako bolesnik nije na restrikciji natrijem).

U slučajevima kada je potrebna primjena manjeg volumena tekućine, 100 mg - 3000 mg (hidrokortizona) može se dodati u 50 ml gore navedenih otapala.

Tako pripremljene otopine fizikalno-kemijski su stabilne najmanje 4 sata i mogu se primijeniti direktno ili putem infuzije koja se spaja na sistem već postojeće infuzije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJENJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-226141869

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25 siječanj 2008.

Datum posljednje obnove: 06. rujan 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19.09.2025.