

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Solu-Cortef 100 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje
Solu-Cortef 500 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Solu-Cortef 100 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje: ena 2 ml dvodelna viala (Act-O-Vial) vsebuje 100 mg hidrokortizona v obliki 133,67 mg natrijevega hidrokortizonsukcinata. Solu-Cortef 500 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje: ena 4 ml dvodelna viala (Act-O-Vial) vsebuje 500 mg hidrokortizona v obliki 668,35 mg natrijevega hidrokortizonsukcinata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo Solu-Cortef 100 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje vsebuje 10,1 mg natrija na vialo.

Zdravilo Solu-Cortef 500 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje vsebuje 50,8 mg natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Prašek: bel do belkast prašek.

Vehikel: bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Solu-Cortef je indicirano samo za simptomatsko zdravljenje, razen v primeru nekaterih motenj pri delovanju žlez z notranjim izločanjem, kjer ga uporabljamo za nadomestno zdravljenje.

MOTNJE V DELOVANJU ENDOKRINIH ŽLEZ

- primarna in sekundarna insuficienca skorje nadledvične žleze
- akutna insuficienca skorje nadledvične žleze
- (Za te indikacije sta zdravili izbora hidrokortizon ali kortizon; v določenih pogojih lahko uporabimo sintetične analoge, če jih kombiniramo z mineralokortikoidi; dodajanje mineralokortikoidov je posebej pomembno pri otrocih.)
- pred operacijami ali v primeru težje poškodbe ali bolezni, pri bolnikih z ugotovljeno insuficienco nadledvične žleze ali kadar je zmogljivost skorje nadledvične žleze vprašljiva
- šok, pri katerem se organizem ne odziva na običajno zdravljenje, v primeru suma ali potrditve insuficiencie skorje nadledvične žleze
- kongenitalna hiperplazija nadledvične žleze
- negnojni tiroiditis
- hiperkalcemija pri bolnikih z rakom

NEENDOKRINE MOTNJE

1. Alergijska stanja

Obvladovanje hudih ali neobvladljivih alergijskih stanj, ki jih ni mogoče zdraviti na običajni način, in sicer pri:

- serumski bolezni
- bronhialni astmi
- preobčutljivostnih reakcijah na zdravila
- kontaktnem dermatitisu
- atopičnem dermatitisu
- urtikarijskih reakcijah po transfuziji
- akutnem neinfektivnem edemu grla (zdravilo prvega izbora je adrenalin)
- nujni zdravniški pomoči pri zdravljenju šoka, kjer ni odziva na standardno zdravljenje (glejte poglavji 4.4 in 5.3)
- nujni zdravniški pomoči pri zdravljenju akutnih alergijskih stanj (astmatični status, anafilaktične reakcije, piki žuželk itd)

2. Bolezni dihal

- simptomatska pljučna sarkoidoza
- Loefflerjev sindrom, ki ga ni mogoče zdraviti z drugimi zdravili
- berilioza
- fulminantna ali diseminirana pljučna tuberkuloza, ob sočasnem ustreznem antituberkuloznem zdravljenju
- aspiracijski pnevmonitis

3. Hematološke motnje

- idiopatska trombocitopenična purpura pri odraslih (samo intravenska uporaba; intramuskularna uporaba je kontraindicirana)
- sekundarna trombocitopenija pri odraslih
- pridobljena (avtoimuna) hemolitična anemija
- eritroblastopenija
- kongenitalna (eritroidna) hipoplastična anemija

4. Neoplastične bolezni

Za paliativno zdravljenje:

- levkemij in limfomov pri odraslih
- akutne levkemije pri otrocih

5. Drugo

- tuberkulozni meningitis s subarahnoidno blokado ali grozečo blokado ob sočasni uporabi ustreznega antituberkuloznega zdravljenja
- trihinoza z nevrološkimi ali miokardnimi zapleti

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Solu-Cortef se lahko uporablja v obliki i.v. ali i.m. injekcije ali z i.v. infuzijo.

Pri začetnem zdravljenju v nujnih primerih je metoda prvega izbora intravenska injekcija. Po tem začetnem obdobju je potrebno razmisliti o obliki z dolgotrajnejšim delovanjem v obliki injekcije ali peroralni obliki. Trajanje i.v. dajanja je odvisno od odmerka; lahko traja od 30 sekund (na primer 100 mg) do 10 minut (na primer 500 mg ali več).

Odmerki, ki so potrebni, se razlikujejo in jih je treba določiti individualno glede na zdravljeno bolezen, resnost bolezni in odziv bolnika med celotnim trajanjem zdravljenja. V vsakem posameznem primeru je treba redno ocenjevati razmerje med tveganjem in koristjo zdravljenja.

Za obvladovanje bolezenskega stanja je treba pri zdravljenju uporabljati najmanjši možni odmerek kortikosteroida najkrajši čas. Ustrezen vzdrževalni odmerek je treba določiti s postopnim zmanjševanjem začetnega odmerka zdravila v majhnih korakih in ustreznih časovnih obdobjih do najmanjšega odmerka, ki bo še vzdrževal ustrezen klinični odziv.

Zdravljenje z velikimi odmerki kortikosteroidov naj bi se na splošno nadaljevalo samo toliko časa, dokler se bolnikovo stanje ne stabilizira (običajno ne dlje kot 48 do 72 ur). Čeprav kratkotrajno zdravljenje z velikimi odmerki hidrokortizona le redko spremljajo neželeni učinki, lahko pride do nastanka želodčne razjede. Za profilakso je indicirana uporaba antacidov.

Če je zdravljenje z velikimi odmerki hidrokortizona treba nadaljevati dlje kot 48 do 72 ur, lahko pride do pojava hipernatriemije. V tem primeru je zaželeno, da natrijev hidrokortizonsukcinat nadomestimo s kortikosteroidnim zdravilom, kot je natrijev metilprednizolonsukcinat, ki ne povzroča zadrževanja natrija ali pa povzroča zadrževanje le v manjši meri.

Začetni odmerek zdravila Solu-Cortef je 100 mg do 500 mg ali več, odvisno od resnosti zdravstvenega stanja bolnika. Ta odmerek lahko ponavljamo vsakih 2, 4 ali 6 ur, če tako zahteva klinično stanje bolnika.

Če je po dolgotrajnem zdravljenju predvidena prekinitve uporabe zdravila, je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti postopno in ne nenadno (glejte poglavje 4.4).

Bolnike, ki so po zdravljenju s kortikosteroidi izpostavljeni hudemu stresu, je treba natančno opazovati zaradi možnega pojava simptomov insuficience skorje nadledvične žleze.

Zdravljenje s kortikosteroidi se ne uporablja kot hormonsko nadomestilo, temveč kot dodatek k običajnemu zdravljenju.

Pediatrična populacija

Odmerek za dojenčke in otroke je mogoče zmanjšati, vendar pa je le-ta določen predvsem z resnostjo otrokovega stanja in njegovim odzivom in ne toliko z njegovo starostjo in telesno maso. Odmerek pa ne sme nikoli biti manjši od 25 mg na dan. Običajni intramuskularni odmerek za otroke je 1 do 5 miligramov na kilogram telesne mase dnevno ali 30 do 150 miligramov na kvadratni meter telesne površine dnevno. Odmerek mora biti razdeljen in uporabljen vsakih 12 do 24 ur v skladu z veljavnimi standardi.

Bolniki z boleznijo jeter

Pri bolnikih z boleznijo jeter je lahko učinek zdravila povečan (glejte poglavje 4.4), zato je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Način uporabe

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Solu-Cortef je kontraindicirano:

- pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- pri bolnikih, ki imajo sistemske glivične okužbe.
- za uporabo po intratekalni poti, razen če je del določene kemoterapije.
- za uporabo po epiduralni poti.

Pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivne odmerke kortikosteroidov, je kontraindicirana uporaba cepiv iz živih oslabljenih virusov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ogrožene skupine bolnikov

Bolniki, ki spadajo v katero izmed ogroženih skupin, morajo biti pod strogim zdravniškim nadzorom in morajo zdravilo dobivati čim krajši čas.

- Diabetiki: pojav latentnega diabetesa mellitusa ali povečane potrebe po insulinu ali peroralnih antidiabetikih.
 - Bolniki z zvišanim krvnim tlakom: poslabšanje arterijske hipertenzije.
 - Bolniki z osteoporozo.
 - Bolniki z aktivno ali latentno želodčno razjedo, divertikulitisom, novo nastalimi anastomozami črevesja, nespecifičnim ulceroznim kolitisom, če obstaja tveganje predrtja in abscesa ali nevarnost drugih piogenih okužb.
 - Bolniki z miastenijo gravis.
 - Bolniki z renalno insuficienco.
 - Bolniki s psihiatrično anamnezo: kortikosteroidi lahko poslabšajo obstoječo čustveno nestabilnost ali psihotična nagnjenja.
 - Bolniki z okužbami, kot je tuberkuloza.
 - Bolniki z nekaterimi virusnimi okužbami, kot je herpes simpleks, povezanimi z očesnimi simptomi.
- *Imunosupresivni učinki/Povečana dovzetnost za okužbe:* Kortikosteroidi lahko povečajo dovzetnost za okužbo, prikrijejo nekatere znake okužb in med njihovo uporabo se lahko pojavijo nove okužbe. Lahko se pojavi zmanjšana odpornost na okužbo ali pa okužbe ni mogoče lokalizirati. Okužbe, ki jih povzročijo patogeni, kot so bakterije, virusi, glivice, praživali ali paraziti, in so sistemske, so lahko povezane z uporabo kortikosteroidov, bodisi samostojno ali v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, ki učinkujejo na celično imunost, humoralno imunost ali aktivnost nevtrofilcev. Te okužbe so lahko blage, lahko pa so tudi hude in v nekaterih primerih celo smrtne. Z višanjem odmerka kortikosteroidov število okužb narašča.

Osebe, ki jemljejo zdravila za zaviranje imunskega sistema, so bolj dovzetne za okužbe kot zdravi posamezniki. Pri neimunih otrocih ali odraslih, ki jemljejo kortikosteroide, so lahko na primer norice in ošpice resnejše ali celo smrtno nevarne.

Dajanje živih oslabljenih cepiv je kontraindicirano pri bolnikih, ki jih zdravimo z imunosupresivnimi odmerki kortikosteroidov (glejte poglavje 4.3). Ti bolniki lahko prejemajo cepiva pridobljena iz inaktiviranih ali mrtvih mikroorganizmov. Vendar pa je možno, da bo odziv na taka cepiva zmanjšan ali pa bodo celo povsem neučinkovita. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z neimunopresivnimi odmerki kortikosteroidov, je treba izvesti imunizacijske postopke.

Pri aktivni tuberkulozi je treba uporabo natrijevega hidrokortizonsukcinata omejiti na primere fulminantne in diseminirane tuberkuloze, pri katerih se kortikosteroid uporablja za uravnavanje bolezni v povezavi z ustreznim antituberkuloznim zdravljenjem. Bolnike z latentno tuberkulozo ali tuberkulinsko reaktivnostjo je treba v času zdravljenja s kortikosteroidi skrbno spremljati in nadzirati, ker se bolezen lahko reaktivira. Med dolgotrajnim zdravljenjem s kortikosteroidi morajo ti bolniki prejemati kemoprofilakso.

Pri bolnikih, zdravljenih s kortikosteroidi, so poročali o pojavu Kaposijevega sarkoma. Prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi lahko povzroči klinično remisijo sarkoma.

Vloga kortikosteroidov pri septičnem šoku je sporna, saj so v zgodnjih študijah poročali tako o koristnih kot škodljivih učinkih. V zadnjem času domnevajo, da naj bi bilo dopolnilno zdravljenje s kortikosteroidi koristno za bolnike z ugotovljenim septičnim šokom, ki kažejo insuficienco

nadledvične žleze. Kljub temu rutinska uporaba kortikosteroidov pri septičnem šoku ni priporočljiva. Sistematični pregled kratkotrajne uporabe kortikosteroidov v velikih odmerkih ni podprl njihove uporabe. Kljub temu metaanalize in pregled kažejo, da lahko daljše zdravljenje (5-11 dni) z majhnimi odmerki kortikosteroidov zmanjša umrljivost, predvsem pri bolnikih s septičnim šokom, ki zahteva zdravljenje z vazopresorjem.

- *Učinki na imunski sistem:* Pojavijo se lahko alergijske reakcije. Ker so se pri bolnikih, ki so prejeli parenteralno zdravljenje s kortikosteroidi, pojavili redki primeri kožnih reakcij in anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij (na primer bronhospazem), je treba pred pričetkom dajanja upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe, še posebej pri bolnikih z anamnezo alergije na katerokoli zdravilo.
- *Endokrini učinki:* Pri bolnikih, ki prejemajo kortikosteroidno zdravljenje in so izpostavljeni neobičajnemu stresu, so pred stresno situacijo, med njo in po njej indicirani povečani odmerki hitro delujočih kortikosteroidov.

Farmakološki odmerki kortikosteroidov, ki jih dajemo daljša obdobja, lahko povzročijo supresijo hipotalamo-hipofizno-nadledvičnega (HPA – *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal*) sistema (sekundarno insuficienco skorje nadledvične žleze). Stopnja in trajanje insuficience skorje nadledvične žleze se razlikujeta od bolnika do bolnika, odvisna pa sta od odmerka, pogostnosti, časa dajanja in trajanja zdravljenja z glukokortikoidi.

Poleg tega se lahko pri nenadni odtegnitvi glukokortikoidov pojavi akutna insuficienca nadledvične žleze, ki lahko povzroči smrt.

Z zdravlili inducirano sekundarno insuficienco skorje nadledvične žleze lahko zmanjšamo s postopnim zmanjševanjem odmerkov. Ta vrsta relativne insuficience lahko traja še mesece po prekinitvi zdravljenja, zato je treba v primeru kakršnegakoli stresa, ki se pojavi v tem času, ponovno vpeljati hormonsko zdravljenje. Ker je lahko izločanje mineralokortikoidov slabše je potrebno sočasno dajanje soli in/ali mineralokortikoida.

Po nenadni prekinitvi uporabe glukokortikoidov se lahko pojavi "sindrom odtegnitve" steroidov, ki je na videz nepovezan z insuficienco skorje nadledvične žleze. Ta sindrom vključuje simptome, kot so anoreksija, navzea, bruhanje, letargija, glavobol, zvišana telesna temperatura, bolečina v sklepih, deskvamacija, mialgija, zmanjšanje telesne mase in/ali hipotenzija. Ti učinki so domnevno posledica nenadne spremembe koncentracije glukokortikoidov, ne pa nizkih koncentracij kortikosteroidov.

Ker lahko glukokortikoidi povzročijo ali poslabšajo Cushingov sindrom, se je treba pri bolnikih s Cushingovim sindromom izogibati njihovi uporabi.

Pri bolnikih s hipotiroidizmom je učinek kortikosteroidov povečan.

- *Presnovne motnje:* Kortikosteroidi, vključno s hidrokortizonom, lahko zvišajo koncentracijo glukoze v krvi, poslabšajo obstoječo sladkorno bolezen in pri bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi, povečajo nagnjenost k diabetesu mellitusu.
- *Psihiatrične motnje:* Pri uporabi kortikosteroidov se lahko pojavijo psihične motnje, vse od evforije, nespečnosti, sprememb razpoloženja, sprememb osebnosti in hude depresije, do čistih psihotičnih manifestacij. Kortikosteroidi prav tako lahko poslabšajo obstoječo čustveno nestabilnost ali psihotična nagnjenja.

Pri sistemskih steroidih lahko pride do potencialno hudih psihičnih neželenih učinkov. Simptomi se običajno pojavijo v nekaj dneh ali tednih po začetku zdravljenja. Večina simptomov izzveni po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja, vendar lahko zahtevajo posebno zdravljenje. Po prekinitvi zdravljenja s kortikosteroidi so poročali o psiholoških učinkih z neznano pogostnostjo. Bolnike/negovalce je treba spodbujati, da poiščejo zdravniško pomoč, če se pri bolniku razvijejo

psihološki simptomi, posebno če obstaja sum na depresivno razpoloženje ali samomorilne misli. Bolniki/negovalci morajo biti pozorni na morebitne psihiatrične motnje, ki se lahko pojavijo med postopnim zmanjševanjem odmerka/prekinitvijo zdravljenja s sistemskimi steroidi ali takoj zatem.

- *Učinki na živčni sistem:* Pri bolnikih z epilepsijo je treba kortikosteroide uporabljati previdno.

Kortikosteroide je treba uporabljati previdno pri pacientih z miastenijo gravis (glejte tudi informacije o miopatiji in odstavek o učinkih na mišično-skeletni sistem).

V povezavi z uporabo po intratekalni/epiduralni poti so poročali o hudih zdravstvenih dogodkih.

Pri bolnikih, ki prejemajo kortikosteroide, so poročali o epiduralni lipomatozi, običajno pri dolgotrajni uporabi velikih odmerkov.

- *Učinki na vid:* Pri sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov.

Zdravljenje s kortikosteroidi je bilo povezano s centralno serozno horioretinopatijo, ki lahko povzroči odstop mrežnice.

Kortikosteroide je treba uporabljati previdno pri pacientih z očesnim herpes simpleksom zaradi tveganja za perforacijo mrežnice.

Dolgotrajna uporaba kortikosteroidov lahko povzroči posteriorne subkapsularne katarakte in nuklearne katarakte (posebno pri otrocih), eksoftalmus ali zvišan intraokularni tlak, ki lahko povzroči glavkom z morebitno poškodbo optičnih živcev. Bolniki, ki prejemajo glukokortikoide, imajo lahko pogostejše sekundarne glivične in virusne okužbe oči.

- *Učinki na srce:* Neželene učinki glukokortikoidov na srčno-žilni sistem, kot sta dislipidemija in hipertenzija, lahko pri zdravljenih bolnikih z obstoječim srčno-žilnim tveganjem povečajo nagnjenost k dodatnim srčno-žilnim učinkom v primeru uporabe velikih odmerkov in dolgotrajnega zdravljenja. Temu primerno je treba kortikosteroide pri vseh bolnikih uporabljati previdno in po potrebi nameniti pozornost spremembam v tveganjih in dodatnemu spremljanju delovanja srca. Zdravljenje z majhnimi odmerki lahko zmanjša pojavnost zapletov pri zdravljenju s kortikosteroidi.

V primerih kongestivnega srčnega popuščanja je treba sistemske kortikosteroide uporabljati previdno in samo, če je to nujno potrebno.

- *Učinki na ožilje:* Pri uporabi kortikosteroidov so poročali o pojavu tromboze, vključno z vensko trombembolijo, zato je treba kortikosteroide uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo trombembolične motnje ali so nagnjeni k njim.

Pri bolnikih s hipertenzijo je treba steroide uporabljati previdno.

- *Učinki na prebavila:* Veliki odmerki kortikosteroidov lahko povzročijo akutni pankreatitis.

Ni povsem jasno ali so kortikosteroidi sami po sebi odgovorni za želodčne razjede, ki se pojavijo med zdravljenjem, vendar pa lahko zdravljenje z glukokortikoidi prikrije simptome želodčne razjede, tako da se lahko pojavita perforacija ali krvavitev brez hudih bolečin. Zdravljenje z glukokortikoidi lahko prikrije peritonitis ali druge znake ali simptome, povezane z boleznimi prebavil, kot so perforacija, obstrukcija ali pankreatitis. Kombinacija z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID – *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*) poveča tveganje za razvoj razjed v prebavilih.

Kortikosteroide je treba uporabljati previdno pri nespecifičnem ulceroznem kolitisu, če obstaja tveganje predrtja in abscesa ali nevarnost drugih piogenih okužb, divertikulitisom, novo nastalimi anastomozami črevesja ali pri aktivni ali latentni želodčni razjedi.

- *Učinki na hepatobiliarni sistem:* Poročali so o boleznih jeter, žolčnika in žolčevodov, ki so lahko reverzibilne po prekinitvi zdravljenja, zato je potrebno ustrezno spremljanje.

Zaradi pomembnega zmanjšanja presnove in izločanja pri bolnikih z boleznijo jeter ima lahko hidrokortizon pri le-teh zvečan učinek.

- *Učinki na mišično-skeletni sistem:* Pri uporabi velikih odmerkov kortikosteroidov so poročali o pojavu akutnih miopatij. Te se najpogosteje pojavljajo pri bolnikih z motnjami živčno-mišičnega prenosa (na primer miasteniji gravis) ali pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z antiholinergiki, kot so živčno-mišični blokatorji (na primer pankuronij). Akutna miopatija se lahko pojavi kjerkoli in lahko prizadene mišice očesa in dihalnih poti ter lahko povzroči tetraplegijo. Lahko se pojavi zvišana raven kreatin kinaze. Lahko minejo tedni in celo leta po končanem zdravljenju s kortikosteroidi, preden pride do kliničnega izboljšanja ali ozdravitve.

Osteoporoza je v splošnem povezana z dolgotrajno uporabo in velikimi odmerki glukokortikoidov. Pri bolnikih z osteoporozo je treba kortikosteroide uporabljati previdno.

- Hidrokortizon lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka, zadrževanje vode in natrija ter povečano izločanje kalija. Možno je, da bosta potrebna dieta brez natrija in dodajanje kalija. Vsi kortikosteroidi povečujejo izločanje kalcija.

Pri številnih bioloških testih in parametrih (na primer kožni testi, koncentracija ščitničnih hormonov) je treba pri vrednotenju rezultatov upoštevati, da se bolnik zdravi s kortikosteroidi.

- Sistemski kortikosteroidi niso indicirani za zdravljenje travmatskih poškodb možganov in se jih za ta namen ne sme uporabljati. Multicentrična študija pri bolnikih, ki so prejeli natrijevo sol metilprednizolonhidrogensukcinata, je v primerjavi s placebom pokazala povečano umrljivost po 2 tednih oziroma 6 mesecih po poškodbi. Vzročna povezava z zdravljenjem z natrijevo soljo metilprednizolonhidrogensukcinata ni bila potrjena.

Drugo:

- Ker so zapleti pri zdravljenju z glukokortikoidi odvisni od velikosti odmerka in trajanja zdravljenja, je treba pretehtati tveganja in koristi za vsak posamezni primer posebej, tako glede odmerka in trajanja zdravljenja, kot tudi glede tega, ali naj zdravljenje poteka dnevno ali v časovnih presledkih.

Za obvladovanje stanja, ki ga zdravimo, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek kortikosteroidov. Kadar je odmerek mogoče zmanjšati, mora biti to zmanjšanje postopno.

- Acetilsalicilno kislino in nesteroidna protivnetna zdravila je treba v kombinaciji s kortikosteroidi uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5).
- Po sistemski uporabi kortikosteroidov so poročali o feokromocitomski krizi, ki je lahko smrtna. Kortikosteroidi se smejo pri bolnikih s sumom na feokromocitom ali potrjenim feokromocitomom uporabljati samo po ustreznih ocenah razmerja med tveganji in koristmi.
- Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.
- Na podlagi izkušenj v obdobju trženja so pri bolnikih z malignimi boleznimi, vključno s hematološkimi malignimi boleznimi in čvrstimi tumorji, po uporabi sistemskih kortikosteroidov,

samih ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, poročali o sindromu tumorske lize (TLS – Tumor Lysis Syndrome). Bolnike z velikim tveganjem za TLS, kot so bolniki s tumorji z veliko hitrostjo proliferacije, velikim tumorskim bremenom in veliko občutljivostjo za citotoksične učinkovine, je treba skrbno spremljati in sprejeti ustrezne previdnostne ukrepe.

Trajanje zdravljenja mora biti na splošno čim krajše. V času kroničnega zdravljenja je priporočen zdravniški nadzor (glejte poglavje 4.2). Tudi prenehanje kroničnega zdravljenja naj poteka pod zdravniškim nadzorom (postopno prenehanje, ocena delovanja skorje nadledvične žleze). Najpomembnejši simptomi insuficience skorje nadledvične žleze so astenija, ortostatska hipotenzija in depresija.

Zaradi pogoste pojavnosti podkožne atrofije se je treba izogibati injiciranju v deltoidno mišico.

Uporaba pri otrocih

Pri dojenčkih in otrocih, ki dlje časa prejemajo kortikosteroide, je treba skrbno spremljati rast in razvoj. Pri otrocih, ki dlje časa prejemajo glukokortikoide v večkratnih dnevni odmerkih, lahko pride do zaostajanja v rasti. Uporabo takšnega režima zdravljenja je treba omejiti na najresnejše indikacije.

Pri dojenčkih in otrocih na dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi obstaja posebno tveganje za zvišan intrakranialni tlak.

Veliki odmerki kortikosteroidov lahko pri otrocih povzročijo pankreatitis.

Po dajanju hidrokortizona nedonošenčkom so poročali o hipertrofični kardiomiopatiji, zato je treba opraviti ustrezno diagnostično oceno in spremljati delovanje in strukturo srca.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zdravilo Solu-Cortef 100 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje vsebuje 10,1 mg natrija na vialo, kar je enako 0,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Zdravilo Solu-Cortef 500 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje vsebuje 50,8 mg natrija na vialo, kar je enako 2,54 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Hidrokortizon se presnavlja preko 11 β -hidroksisteroidne dehidrogenaze tipa 2 (11 β -HSD2) in encima citokroma P450 (CYP) 3A4. Encim CYP3A4 katalizira 6 β -hidroksilacijo steroidov, kar je ključen presnovni korak 1. faze tako za endogene kot za sintetične kortikosteroide. Številne druge spojine so tudi substrati CYP3A4, pri čemer so za nekatere od njih dokazali, da spreminjajo presnavljanje glukokortikoidov z induciranjem (povečanjem ravni izražanja) ali zaviranjem encima CYP3A4.

ZAVIRALCI CYP3A4 – lahko zmanjšajo jetrni očistek in zvečajo plazemske koncentracije hidrokortizona. V prisotnosti zaviralca CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin in grenivkin sok) je morda treba zmanjšati odmerek hidrokortizona, da se izognemo toksičnosti steroidov.

INDUKTORJI CYP3A4 – lahko povečajo jetrni očistek in zmanjšajo plazemske koncentracije hidrokortizona. V prisotnosti induktorja CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital in fenitoin) je za doseganje želene odziva morda treba povečati odmerek hidrokortizona.

SUBSTRATI CYP3A4 – v prisotnosti drugega substrata CYP3A4 je jetrni očistek hidrokortizona lahko spremenjen, pri čemer je treba ustrezno prilagoditi odmerjanje. Možno je, da se neželeni učinki, povezani s samostojno uporabo enega ali drugega zdravila, lahko z večjo pogostnostjo pojavljajo pri sočasnem dajanju zdravil.

UČINKI, KI JIH NE POSREDUJE CYP3A4 – spodnja Preglednica 1 prikazuje druga medsebojna delovanja in učinke, do katerih prihaja pri uporabi hidrokortizona.

V preglednici 1 je naveden seznam in opis najpogostejših in/ali klinično pomembnih medsebojnih delovanj zdravil ali učinkov pri uporabi hidrokortizona.

Preglednica 1. Pomembna medsebojna delovanja/učinki zdravila ali učinkovine s hidrokortizonom

Skupina ali vrsta zdravila - ZDRAVILO ALI UČINKOVINA	Medsebojno delovanje/učinek
Protibakterijsko zdravilo - IZONIAZID	ZAVIRALEC CYP3A4
Antibiotik, antituberkulotik - RIFAMPICIN	INDUKTOR CYP3A4
Antikoagulanti (peroralni)	Učinek kortikosteroidov na peroralne antikoagulate je spremenljiv. Pri sočasnem dajanju s kortikosteroidi so poročali o povečanih in zmanjšanih učinkih antikoagulantov. Za doseganje želenih antikoagulantnih učinkov je zato treba spremljati koagulacijske indekse.
Antikonvulzivi - KARBAMAZEPIN	INDUKTOR CYP3A4 (in SUBSTRAT)
Antikonvulzivi - FENOBARBITAL - FENITOIN	INDUKTORJA CYP3A4
Antiholinergiki - ŽIVČNO-MIŠIČNI BLOKATORJI	Kortikosteroidi lahko vplivajo na učinek antiholinergikov. 1) Pri sočasni uporabi kortikosteroidov v velikih odmerkih in antiholinergikov, kot so živčno-mišični blokatorji, so poročali o akutni miopatiji (za dodatne informacije glejte poglavje 4.4) 2) Pri bolnikih, ki so jemali kortikosteroide, so poročali o antagonizmu živčno-mišičnega zaviranja, ki ga povzročata pankuronij in vekuronij. Takšno medsebojno delovanje je lahko pričakovati pri vseh kompetitivnih živčno-mišičnih blokatorjih.
Antiholinesteraze	Steroidi lahko zmanjšajo učinke antiholinesteraz pri miasteniji gravis.
Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni	Ker kortikosteroidi lahko povečajo koncentracijo glukoze v krvi, je morda treba prilagoditi odmerke zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni.
Antiemetik - APREPITANT - FOSAPREPITANT	ZAVIRALCA CYP3A4 (in SUBSTRATA)
Antimikotik - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL	ZAVIRALCA CYP3A4 (in SUBSTRATA)
Protivirusna zdravila - ZAVIRALCI PROTEAZE HIV	ZAVIRALCI CYP3A4 (in SUBSTRATI) 1) Zaviralci proteaze, kot sta indinavir in ritonavir, lahko povečajo koncentracije kortikosteroidov v plazmi. 2) Kortikosteroidi lahko inducirajo presnovo zaviralcev proteaze HIV, kar povzroči zmanjšanje koncentracij v plazmi.

Skupina ali vrsta zdravila - ZDRAVILO ALI UČINKOVINA	Medsebojno delovanje/učinek
Zaviralci aromataze - AMINOGLUTETIMID	Z aminoglutetimidom povzročena supresija nadledvične žleze lahko poslabša endokrine spremembe, povzročene z dolgotrajnim zdravljenjem z glukokortikoidi.
Zaviralec kalcijevih kanalčkov - DILTIAZEM	ZAVIRALEC CYP3A4 (in SUBSTRAT)
Srčni glikozidi - DIGOKSIN	Sočasna uporaba kortikosteroidov s srčnimi glikozidi lahko poveča možnost aritmij ali toksičnost digitalisa, povezano s hipokaliemijo. Pri vseh bolnikih, ki jemljejo katerokoli od teh terapevtskih kombinacij zdravil, je treba pozorno spremljati koncentracije elektrolitov v serumu, še posebno ravni kalija.
Estrogeni (vključno s peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo estrogen)	ZAVIRALEC CYP3A4 (in SUBSTRAT) Estrogeni lahko povečajo učinke hidrokortizona s povečanjem koncentracije transkortina, saj se s tem zmanjša količina hidrokortizona, ki je na voljo za presnovo. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka hidrokortizona, če so estrogeni dodani ali odvzeti iz uveljavljenega režima zdravljenja.
- GRENIVKIN SOK	ZAVIRALEC CYP3A4
Imunosupresiv - CIKLOSPORIN	ZAVIRALEC CYP3A4 (in SUBSTRAT) Pri sočasni uporabi lahko pride do povečane aktivnosti ciklosporina in kortikosteroidov. Pri sočasni uporabi teh zdravil so poročali o konvulzijah.
Imunosupresiv - CIKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS	SUBSTRATA CYP3A4
Makrolidna protibakterijska zdravila - KLARITROMICIN - ERITROMICIN	ZAVIRALCA CYP3A4 (in SUBSTRATA)
Makrolidno protibakterijsko zdravilo - TROLEANDOMICIN	ZAVIRALEC CYP3A4
Nesteroidna protivnetna zdravila - ACETILSALICILNA KISLINA v velikih odmerkih	1) Sočasna uporaba kortikosteroidov z zdravili NSAID lahko poveča pojavnost krvavitev in razjed v prebavilih. 2) Kortikosteroidi lahko povečajo očistek acetilsalicilne kisline v velikih odmerkih, kar lahko zmanjša ravni salicilata v serumu. Prekinitev zdravljenja s kortikosteroidi lahko povzroči zvečanje ravni salicilata v serumu, kar lahko poveča tveganje za toksičnost salicilata.
Zdravila, ki zmanjšujejo koncentracijo kalija v telesu	Kadar kortikosteroide dajemo sočasno z zdravili, ki povzročajo izgubljanje kalija (tj. diuretiki), je treba bolnike pozorno spremljati glede pojava hipokaliemije. Povečano tveganje za hipokaliemijo obstaja tudi pri sočasni uporabi kortikosteroidov z amfotericinom B, ksantini ali agonisti receptorjev beta-2. Poročali so o primerih, kjer je sočasni uporabi amfotericina B in hidrokortizona sledilo povečanje srca in kongestivno srčno popuščanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ker z glukokortikoidi ustreznih študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri človeku niso izvedli, je treba pri uporabi teh zdravil pri nosečnicah, doječih materah in ženskah v rodni dobi pretehtati koristi uporabe zdravila v primerjavi z možnimi tveganji za mater, zarodek ali plod.

Nosečnost

Glukokortikoidi se v nosečnosti uporabljajo le, če je to nujno potrebno. Če je treba kronično zdravljenje s kortikosteroidi v času nosečnosti prekiniti (enako kot ostala kronična zdravljenja), naj to poteka postopoma (glejte poglavje 4.2). Nekatere študije na živalih so pokazale, da lahko kortikosteroidi, vključno s hidrokortizonom, če jih samica prejema v velikih odmerkih, povzročijo poškodbe ploda. Kljub temu ni videti, da bi kortikosteroidi povzročali prirojene anomalije, kadar jih dajemo nosečnicam. Z natrijevim hidrokortizonsukcinatom niso opravili študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh, zato lahko to zdravilo med nosečnostjo uporabljamo samo po skrbni presoji razmerja med koristmi in tveganji zdravila za mater in plod.

V nekaterih primerih (na primer nadomestno zdravljenje pri insuficienci skorje nadledvične žleze) pa je morda potrebno nadaljevati z zdravljenjem ali odmerke celo povečati. Kortikosteroidi prehajajo preko placente. V nekaterih retrospektivnih študijah so ugotovili večjo pojavnost majhne porodne mase pri novorojenčkih, katerih matere so prejemale kortikosteroide. Pri ljudeh je videti, da je tveganje za majhno porodno maso povezano z odmerkom in ga lahko zmanjšamo z uporabo manjših odmerkov kortikosteroidov. Vse novorojenčke, katerih matere so v nosečnosti prejemale znatne odmerke glukokortikoidov, je treba skrbno opazovati in ocenjevati glede znakov insuficience skorje nadledvične žleze.

Ni znano, ali kortikosteroidi vplivajo na porod.

Pri dojenčkih, ki so se rodili materam, katere so med nosečnostjo dlje časa prejemale kortikosteroide, so opazili katarakte.

Dojenje

Kortikosteroidi se izločajo v materino mleko. To zdravilo lahko med dojenjem uporabljamo samo po skrbni presoji razmerja med koristmi in tveganji zdravila za mater in dojenčka.

Plodnost

V študijah na živalih so ugotovili, da kortikosteroidi zmanjšajo plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Učinka kortikosteroidov na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso sistematično ovrednotili. Po zdravljenju s kortikosteroidi so možni neželeni učinki, kot so sinkopa, vrtoglavica in konvulzije. Če se pojavi karkoli od navedenega, bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so enaki tistim, ki se pojavijo ob sistemskem zdravljenju s kortikosteroidi. Odvisni so od odmerka in trajanja zdravljenja. Neželeni učinki so običajno reverzibilni in se zmanjšajo z zmanjšanjem odmerka; zmanjšanje odmerka je običajno boljše, kot pa prenehanje zdravljenja.

Neželeni učinki so v nadaljevanju predstavljeni po organskih sistemih. Opredelitev pogostnosti je neznana, saj je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Organski sistemi	Neželeni učinki zdravila
Infekcijske in parazitske bolezni	oportunistične okužbe, okužbe
Benigne in maligne	Kaposijev sarkom (o njem so poročali pri bolnikih, ki so prejeli)

neoplazme (vključno s cistami in polipi)	zdravljenje s kortikosteroidi)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkocitoza
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije na zdravilo, anafilaktične in anafilaktoidne reakcije
Bolezni endokrinega sistema	Cushingov sindrom, zavrtje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, sindrom odtegnitve steroidov
Presnovne in prehranske motnje	metabolična acidoza, zadrževanje natrija v telesu, zadrževanje tekočin, hipokaliemična alkalozna, dislipidemija, motena toleranca za glukozo, povečana potreba po insulinu (ali peroralnih antidiabetikih) pri sladkornih bolnikih, lipomatoza, povečan apetit (kar ima lahko za posledico zvečanje telesne mase)
Psihiatrične motnje	afektivna motnja, vključno z depresijo, evforičnim razpoloženjem, odvisnostjo od drog, samomorilnimi mislimi, psihotičnimi motnjami (vključno z manijo, blodnjami, halucinacijami in shizofrenijo), duševnimi motnjami, spremembami osebnosti, zmedenostjo, anksioznostjo, spremembami razpoloženja, nenormalnim vedenjem, nespečnostjo, razdražljivostjo
Bolezni živčevja	epiduralna lipomatoza, zvišan intrakranialni tlak, benigna intrakranialna hipertenzija (pseudotumor cerebri), epileptični napad, amnezija, kognitivne motnje, omotica, glavobol
Očesne bolezni	centralna serozna hiororetinopatija, katarakta, glavkom, eksoftalmus, zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertoglavica
Srčne bolezni	kongestivno srčno popuščanje (pri dovtetnih bolnikih), hipertrofična kardiomiopatija pri nedonošenčkih
Žilne bolezni	tromboza, hipertenzija, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pljučna embolija, sindrom lovljenja sape (gaspingsyndrome), kolcanje
Bolezni prebavil	želodčna razjeda (z možno perforacijo želodčne razjede in krvavitvijo želodčne razjede), perforacija črevesja, želodčne krvavitve, pankreatitis, ezofagitis, napihnjenost trebuha, bolečina v trebuhu, diareja, dispepsija, navzea
Bolezni kože in podkožja	angioedem, hirsutizem, petehije, ekhimoze, atrofija kože, eritem, hiperhidroza, kožne strije, izpuščaji, pruritus, urtikarija, akne, hipopigmentacija kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišična šibkost, mialgija, miopatija, mišična atrofija, osteoporozna, osteonekroza, patološki zlom, nevrološka artropatija, artralgiya, zaostajanje v rasti
Motnje reprodukcije in dojk	neredna menstruacija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	slabše celjenje ran, periferni edem, utrujenost, splošno slabo počutje, reakcija na mestu injiciranja
Preiskave	zvišan intraokularni tlak, zmanjšana toleranca za ogljikove hidrate, znižana raven kalija v krvi, zvečano izločanje kalcija z urinom, zvečana vrednost alanin aminotransferaze (ALT), zvečana vrednost aspartat aminotransferaze (AST), zvečana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvečana vrednost sečnine v krvi, supresija reakcij pri kožnih testih*, zvečanje telesne mase
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	kompresijski zlom vretenc, pretrganje kit

* ni priporočeni izraz (PT – *Preferred Term*) po MedDRA

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih sindromov akutnega prevelikega odmerjanja kortikosteroidov ni. V primeru prevelikega odmerjanja specifičnega antidota ni na voljo; zdravljenje je podporno in simptomatsko. Kronični preveliki odmerki povzročijo znake Cushingovega sindroma.

Hidrokortizon se odstranjuje z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, glukokortikoidi

oznaka ATC: H02AB09

Mehanizem delovanja

Terapevtsko delovanje zdravila Solu-Cortef je po učinkovitosti enako delovanju hidrokortizona.

Glukokortikoidi, naravni in sintetični, so adrenokortikosteroidi.

Naravne glukokortikoide (hidrokortizon in kortizon), ki imajo tudi sposobnost zadrževanja soli, uporabljamo kot nadomestno zdravljenje pri stanjih insuficience skorje nadledvične žleze. Njihove sintetične analoge uporabljamo predvsem zaradi njihovih protivnetnih učinkov pri boleznih številnih organskih sistemov.

Natrijev hidrokortizonsukcinat ima enako presnovno in protivnetno delovanje kot hidrokortizon. Pri parenteralni uporabi in v ekvimolarnih količinah imata ti dve spojini ekvivalentno biološko aktivnost. V vodi zelo topen ester hidrokortizona, natrijev sukcinat, omogoča takojšnjo intravensko uporabo velikih odmerkov hidrokortizona v majhni količini raztopine in je še posebej uporaben, kadar je treba hitro zvišati ravni hidrokortizona v krvi. Po intravenskem injiciranju natrijevega hidrokortizonsukcinata se očitni učinki pokažejo v eni uri in trajajo različno dolgo.

Glukokortikoidi povzročajo močne in raznolike presnovne učinke. Poleg tega uravnavajo odziv imunskega sistema telesa na različne dražljaje.

Relativna učinkovitost natrijevega metilprednizolonsukcinata in natrijevega hidrokortizonsukcinata, kot jo kaže zmanjšanje števila eozinofilcev, po intravenski uporabi, je pet proti ena. To je v skladu z relativno peroralno učinkovitostjo metilprednizolona in hidrokortizona.

Glukokortikoidi difundirajo skozi celične membrane in tvorijo kompleks s specifičnimi citoplazemskimi receptorji. Ti kompleksi nato vstopijo v celično jedro, se vežejo na DNA (kromatin) in spodbudijo transkripcijo mRNA, posledično pa sintezo beljakovin različnih encimov, za katere velja, da so v največji meri odgovorni za številne učinke glukokortikoidov po sistemski uporabi. Poleg tega, da glukokortikoidi pomembno vplivajo na vnetne in imunske procese, vplivajo tudi na metabolizem ogljikovih hidratov, beljakovin in maščob. Delujejo tudi na srčnožilni sistem, na skeletne mišice in osrednji živčni sistem.

1. Delovanje na vnetne in imunske procese:

Največ terapevtskih učinkov pripisujemo protivnetnemu, imunosupresivnemu in protialergijskemu delovanju glukokortikoidov. Učinek tega delovanja je naslednji:

- zmanjšanje števila imunoaktivnih celic v bližini vnetnega središča,
- zmanjšana vazodilatacija,
- stabilizacija lizosomalnih membran,
- inhibicija fagocitoze,
- zmanjšano proizvodnjanje prostaglandinov in njim sorodnih snovi.

2. Delovanje na presnovo ogljikovih hidratov in beljakovin:

Glukokortikoidi katabolno delujejo na beljakovine. Sproščene aminokisliline se s pomočjo glukoneogeneze v jetrih pretvorijo v glukozo in glikogen. Absorpcija glukoze v perifernih tkivih se zmanjša, kar lahko povzroči hiperglikemijo in glukozurijo, še posebej pri bolnikih, ki so nagnjeni k diabetesu.

3. Delovanje na presnovo maščob:

Glukokortikoidi delujejo lipolitično, zlasti na ude.

Glukokortikoidi povečujejo tudi lipogenezo, kar je najbolj vidno na prsih, vratu in glavi. Vse to vodi do prerazporeditve maščobnih oblog.

Farmakodinamični učinki

Farmakološka učinkovitost kortikosteroidov je največja, ko se koncentracije v krvi že znižujejo, zato sklepamo, da je večino učinkov teh zdravil moč pripisati njihovemu vplivu na aktivnost encimov, ne pa njihovemu neposrednemu delovanju.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika hidrokortizona pri zdravih preskušancih moškega spola je pokazala nelinearno kinetiko pri enkratnem intravenskem odmerku natrijevega hidrokortizonsukcinata, večjim od 20 mg. Preglednica 2 prikazuje ustrezne farmakokinetične parametre hidrokortizona.

Preglednica 2. Povprečni (SD) farmakokinetični parametri hidrokortizona po enkratnem intravenskem odmerku

Odmerek (mg)	Zdravi odrasli moškega spola (21-29 let; n = 6)			
	5	10	20	40
Skupna izpostavljenost ($AUC_{0-\infty}$; ng·h/ml)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Očistek (CL; ml/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss} ; l)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)
Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$; h)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)

$AUC_{0-\infty}$ = površina pod krivuljo plazemske koncentracije od časa nič do neskončnosti.

Absorpcija

Po uporabi 5, 10, 20 in 40 mg enkratnih intravenskih odmerkov natrijevega hidrokortizonsukcinata pri zdravih preskušancih moškega spola so povprečne najvišje vrednosti, ki so jih pridobili 10 minut po odmerjanju, znašale 312, 573, 1095 in 1854 ng/ml, v tem zaporedju. Pri intramuskularni uporabi se natrijev hidrokortizonsukcinat hitro absorbira.

Porazdelitev

Hidrokortizon se obsežno porazdeli v tkivih, prehaja skozi krvnomožgansko pregrado in se izloča v materino mleko. Volumen porazdelitve hidrokortizona v stanju dinamičnega ravnovesja znaša od približno 20 do 40 l (Preglednica 2). Hidrokortizon se veže na glikoprotein transkortin (tj. globulin, ki veže kortikosteroide) in albumin. Delež vezave hidrokortizona na beljakovine v plazmi je pri ljudeh približno 92 %.

Biotransformacija

Hidrokortizon (tj. kortizol) se presnavlja preko 11 β -HSD2 v kortizon in nadalje v dihidrokortizon in tetrahidrokortizon. Drugi presnovki vključujejo dihidrokortizol, 5 α -dihidrokortizol, tetrahidrokortizol in 5 α -tetrahidrokortizol. Kortizon se lahko pretvori v kortizol preko 11 β -hidroksisteroidne dehidrogenaze tipa 1 (11 β -HSD1).

Hidrokortizon se presnavlja tudi preko CYP3A4 v 6 β -hidrokortizol (6 β -OHF), pri čemer 6 β -OHF predstavlja od 2,8 % do 31,7 % vseh ustvarjenih presnovkov, kar kaže na veliko interindividualno variabilnost.

Izločanje

Uporabljeni odmerek se skoraj povsem izloči v 12 urah. Pri intramuskularni uporabi se natrijev hidrokortizonsukcinat izloča po podobnem vzorcu, kot so ga opazili po intravenskem injiciranju.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

V dveletni študiji kancerogenosti hidrokortizon ni povečal pojavnosti tumorjev pri podganjih samcih in samicah.

Mutageneza

Pri preskusu bakterijske mutagenosti so kortikosteroidi, skupina steroidnih hormonov, ki vključuje hidrokortizon, dosledno negativni. Hidrokortizon in deksametazon inducirata kromosomske aberacije pri človeških limfocitih *in vitro* in pri miših *in vivo*. Kljub temu biološka relevantnost teh ugotovitev ni jasna, saj v dveletni študiji kancerogenosti hidrokortizon ni povečal pojavnosti tumorjev pri podganjih samcih in samicah. Fludrokortizon (9 α -fluorohidrokortizon, po strukturi podoben hidrokortizonu) je bil pri človeških limfocitih v preskusu kromosomskih aberacij negativen.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

Ugotovili so, da kortikosteroidi zmanjšajo plodnost pri podganah. Podganjim samcem so 6 tednov dajali kortikosteron v odmerkih 0, 10 in 25 mg/kg/dan enkrat dnevno s subkutano injekcijo in jih

sparili z nezdravljenimi samicami. Po 15. dnevu so največji odmerek zmanjšali na 20 mg/kg/dan. Opazili so zmanjšanje paritvenih čepov, kar je lahko posledica zmanjšanja mase akcesornih organov. Zmanjšalo se je tudi število implantacij in živih zarodkov.

Dokazali so, da so kortikosteroidi v odmerkih, enakovrednih odmerku pri ljudeh, teratogeni pri številnih živalskih vrstah. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih so dokazali, da glukokortikoidi povečajo pojavnost malformacij (palatoshiza, skeletne malformacije), embrionalno-fetalno smrtnost (npr. povečanje resorpcije) in upočasnitev rasti v maternici. Ko so hidrokortizon dali brejim mišim in hrčkom med organogenezo, so opazili palatoshizo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

- natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E339)
- brezvodni natrijev hidrogenfosfat (E339)
- natrijev hidroksid (E524)

Vehikel:

- voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Niso znane.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Solu-Cortef 100 mg: 4 leta

Solu-Cortef 500 mg: 5 let

Pripravljeno raztopino je treba uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za navodila o ravnanju s pripravljeno raztopino glejte poglavje 6.3.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Solu-Cortef 100 mg: škatla z eno dvodelno vialo (Act-O-Vial) po 100 mg hidrokortizona in 2 ml vehikla za pripravo raztopine.

Solu-Cortef 500 mg: škatla z eni dvodelno vialo (Act-O-Vial) po 500 mg hidrokortizona in 4 ml vehikla za pripravo raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

NAVODILA ZA UPORABO VIALE ACT-O-VIAL

1. Plastični aktivator pritisnite navzdol, da steče vehikel v predel viala s praškom.
2. Rahlo pretresite, da se prašek raztopi.
3. Odstranite plastični pokrovček, ki pokriva gumijasto zaporke.
4. Površino gumijaste zaporke sterilizirajte z ustreznim razkužilom.
5. Skozi sredino zaporke pod pravim kotom zabodite iglo, dokler v viali ne vidite njene konice. Obrnite vialo in izvlecite potrebni odmerek.

Pripravljeno raztopino je treba uporabiti takoj.

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in obarvanosti.

Intravensko ali intramuskularno injiciranje

Raztopino pripravite v skladu z navodili za uporabo vial Act-O-Vial.

Intravensko infundiranje

Najprej pripravite raztopino v skladu z navodili za uporabo vial Act-O-Vial.

Pripravljene 100 mg raztopine lahko nato dodamo od 100 ml do 1.000 ml 5 % vodne raztopine glukoze (ali izotonične fiziološke raztopine ali 5 % raztopine glukoze v izotonični fiziološki raztopini, če bolnik ni na dieti z zmanjšanim vnosom natrija).

Pripravljene 500 mg raztopine pa lahko dodamo od 500 ml do 1.000 ml zgoraj omenjenih raztopin.

V primerih, kjer so zaželeni majhni volumni tekočine, lahko dodamo 100 mg do 3.000 mg zdravila Solu-Cortef v 50 ml zgoraj omenjenih raztopin. Tako pripravljene raztopine je treba uporabiti takoj. Uporabite jih lahko neposredno ali s 'piggy-back' i.v. infuzijo.

pH rekonstituirane raztopine, pripravljene v skladu z zgornjimi navodili, je med 7 in 8.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01439/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.07.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 06.01.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07.09.2023