

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SOLU-CORTEF κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα 250 mg/φιαλίδιο
SOLU-CORTEF κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα 500 mg/φιαλίδιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

250 mg/φιαλίδιο (2 ml), κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα: Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη που ισοδυναμεί (μετά την ανασύσταση) με 250 mg υδροκορτιζόνης.
500 mg/φιαλίδιο (4 ml), κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα: Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη που ισοδυναμεί (μετά την ανασύσταση) με 500 mg υδροκορτιζόνης.
Η νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη παρασκευάζεται από την ηλεκτρική υδροκορτιζόνη υδρογόνου (γνωστή επίσης ως ημihλεκτρική υδροκορτιζόνη), άνυδρη ή μονοϋδρική, κατά τη διάρκεια της παραγωγής.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

To Solu-Cortef 250 mg/ φιαλίδιο (2 ml), κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα περιέχει 25,3 mg νατρίου.
To Solu-Cortef 500 mg/ φιαλίδιο (4 ml), κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα περιέχει 50,8 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Solu-Cortef ενδείκνυται για τη θεραπεία κάθε παθολογικής κατάστασης, στην οποία απαιτείται γρήγορη και ισχυρή δράση κορτικοστεροειδούς και όταν η από του στόματος θεραπεία δεν είναι εφικτή, η δε περιεκτικότητα, δοσολογική μορφή και οδός χορήγησης του φαρμάκου αξιολογούνται ως βάσιμοι λόγοι για τη χρησιμοποίηση της παραπάνω μορφής στη θεραπεία της κατάστασης.

Το Solu-Cortef ενδείκνυται για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χρήση στις ακόλουθες καταστάσεις:

Πρωτοπαθής και δευτεροπαθής φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια

Η υδροκορτιζόνη ή η κορτιζόνη είναι το φάρμακο εκλογής. Συνθετικά ανάλογα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με αλατοκορτικοστεροειδή, όπου αυτό ενδείκνυται. Στην παιδική ηλικία, η συμπληρωματική θεραπεία με αλατοκορτικοστεροειδή είναι ιδιαίτερης σημασίας, όπου κρίνεται απαραίτητη από τον ενδοκρινολόγο.

Οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια

Η υδροκορτιζόνη ή η κορτιζόνη είναι το φάρμακο εκλογής. Η συμπληρωματική θεραπεία με αλατοκορτικοστεροειδή μπορεί να είναι απαραίτητη, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται συνθετικά ανάλογα με ασθενή ή χωρίς αλατοκορτικοειδή δράση.

Προεγχειρητικά και στην περίπτωση σοβαρού τραύματος ή νόσου, σε ασθενείς με γνωστή επινεφριδική ανεπάρκεια ή όταν η φλοιοεπινεφριδική εφεδρεία δεν είναι επαρκής.

Καταπληξία μη ανταποκρινόμενη στη συμβατική θεραπεία, εάν υφίσταται ή υπάρχει υποψία φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας.

Υπερασβεστιαμία σχετιζόμενη με αιματολογική κακοήθεια

Υποξεία θυρεοειδίτιδα (de Quervain), όπου κρίνεται απαραίτητο από τον θεράποντα ιατρό.

Σοβαρή θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια, όπου κρίνεται απαραίτητο από τον θεράποντα ιατρό.

Ρευματολογικές διαταραχές

Ως συμπληρωματική θεραπεία για μικρό χρονικό διάστημα χορήγησης (για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων ή των επιπλοκών κατά την οξεία φάση) σε:

Μετατραυματική οστεοαρθρίτιδα

Υμενίτιδα σε ασθενή με οστεοαρθρίτιδα

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Οξεία και υποξεία θυλακίτιδα

Επικονδυλίτιδα

Οξεία μη ειδική τενοντοθυλακίτιδα

Οξεία ουρική αρθρίτιδα

Ψωριασική αρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Παθήσεις κολλαγόνου

Κατά τη διάρκεια υποτροπής ή ως θεραπεία συντήρησης σε επιλεγμένες περιπτώσεις:

Συστηματικού ερυθρηματώδη λύκου

Συστηματικής δερματομυοσίτιδας (πολυμυοσίτιδας)

Οξείας ρευματικής καρδίτιδας

Παθήσεις δέρματος

Πέμφιγα

Σοβαρό πολύμορφο ερύθημα (Σύνδρομο Stevens-Johnson)

Αποφολιδωτική δερματίτιδα

Πομφολυγώδης ερπητοειδής δερματίτιδα

Σοβαρή σημματορροϊκή δερματίτιδα

Σοβαρή ψωρίαση

Σπογγοειδής μυκητίαση

Αλλεργικές καταστάσεις

Έλεγχος σοβαρών αλλεργικών καταστάσεων, όπως: :

Οξύ οίδημα λάρυγγα (η αδρεναλίνη είναι το φάρμακο πρώτης εκλογής)

Βρογχικό άσθμα

Δερματίτιδα εξ επαφής

Ατοπική δερματίτιδα

Ορονοσία

Φαρμακευτικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Κνιδωτικές αντιδράσεις κατά τη μετάγγιση

Παθήσεις οφθαλμών

Σοβαρές οξείες και χρόνιες αλλεργικές και φλεγμονώδεις διαταραχές οι οποίες προσβάλλουν τους οφθαλμούς, όπως:

Οφθαλμικός έρπηξ ζωστήρας (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Ιρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα

Χorioαμφιβληστροειδίτιδα

Διάχυτη οπίσθια ραγοειδίτιδα και χοριοειδίτιδα

Οπτική νευρίτιδα

Συμπαθητική οφθαλμία

Φλεγμονή του προσθίου τμήματος του οφθαλμικού βολβού

Αλλεργική επιπεφυκίτιδα

Αλλεργικά έλκη του σκληροκερατοειδούς ορίου

Κερατίτιδα

Παθήσεις γαστρεντερικού συστήματος

Για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων ή των επιπλοκών κατά την οξεία ή χρόνια φάση των νόσων σε:

Ελκώδη κολίτιδα

Κοκκιωματώδη εντερίτιδα

Παθήσεις αναπνευστικού συστήματος

Σαρκοείδωση

Βηρυλλίωση

Κεραυνοβόλος ή γενικευμένη πνευμονική φυματίωση (όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με την κατάλληλη αντιφυματική χημειοθεραπεία)

Σύνδρομο Loeffler (το οποίο δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με άλλα μέσα)

Πνευμονίτιδα από εισρόφηση

Αιματολογικές διαταραχές

Επίκτητη (αυτοάνοση) αιμολυτική αναιμία

Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα ενηλίκων (μόνο ενδοφλέβια χρήση, η ενδομυϊκή αντενδείκνυται)

Δευτερογενής θρομβοπενία ενηλίκων

Ερυθροβλαστοπενία (RBC αναιμία)

Συγγενής (ερυθροειδής) υποπλαστική αναιμία

Νεοπλασματικές παθήσεις

Για την παρηγορητική θεραπεία των:

Λευχαιμιών και λεμφωμάτων στους ενήλικες

Οξεία λευχαιμία σε παιδιά

Ειδικές νεφροπάθειες

Νεφρωσικό σύνδρομο, χωρίς ουραιμία ιδιοπαθές ή λόγω ερυθρηματώδους λύκου

Διάφορες άλλες καταστάσεις

Φυματιώδης μηνιγγίτιδα με υπαραχνοειδή αποκλεισμό ή επικείμενο αποκλεισμό, όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με την κατάλληλη αντιφυματική χημειοθεραπεία.

Τριχίνωση με νευρολογική ή μυοκαρδιακή συμμετοχή

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Solu-Cortef μπορεί να χορηγηθεί με ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση ή με ενδοφλέβια έγχυση. Η προτιμώμενη μέθοδος για αρχική επείγουσα χορήγηση είναι η ενδοφλέβια ένεση.

Οι απαιτήσεις δοσολογίας είναι μεταβλητές και πρέπει να εξατομικεύονται με βάση την υπό θεραπεία νόσο, τη σοβαρότητά της και την ανταπόκριση του ασθενούς σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να λαμβάνεται απόφαση με βάση τη σύγκριση κινδύνου/οφέλους σε κάθε μεμονωμένη περίπτωση, σε συνεχή βάση.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δυνατή δόση κορτικοστεροειδών για τον έλεγχο της υπό θεραπεία κατάστασης, για την ελάχιστη περίοδο. Η σωστή δόση συντήρησης θα πρέπει να καθορίζεται από τη μείωση της αρχικής δόσης του φαρμάκου, με μικρές σταδιακές μειώσεις, σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα μέχρι να επιτευχθεί η χαμηλότερη δόση, η οποία θα διατηρήσει επαρκή κλινική ανταπόκριση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με τη χορήγηση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης για το μικρότερο χρονικό διάστημα.

Η αρχική δόση μπορεί να κυμαίνεται από 100 έως 500 mg ενδοφλεβίως, ανάλογα με την κλινική κατάσταση χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 δευτερολέπτων έως 10 λεπτών. Η δόση αυτή είναι δυνατόν να επαναληφθεί σε χρονικά διαστήματα 2, 4 ή 6 ωρών ανάλογα με την ανταπόκριση και την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Ενώ η δόση για τα βρέφη και τα παιδιά είναι δυνατό να μειωθεί, εν τούτοις αυτή καθορίζεται μάλλον από την σοβαρότητα της κατάστασης και την ανταπόκριση του ασθενούς παρά από την ηλικία ή το

βάρος του σώματος (βλ. παράγραφο 4.4). Πάντως, όμως, δε θα πρέπει να είναι μικρότερη των 25 mg ημερησίως.

Σε ασθενείς με ηπατική νόσο μπορεί να υπάρξει μία αυξημένη επίδραση (βλ. παράγραφο 4.4) και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χορήγηση μειωμένης δόσης.

Μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες δόσεις υδροκορτιζόνης για τη βραχυχρόνια αντιμετώπιση σοβαρών, οξέων καταστάσεων. Γενικά, η θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών πρέπει να συνεχίζεται μόνο μέχρις ότου η κατάσταση του ασθενούς σταθεροποιηθεί, συνήθως όχι πέραν των 48 έως 72 ωρών. Όταν η θεραπεία με υψηλές δόσεις υδροκορτιζόνης επιβάλλεται να συνεχιστεί πέραν των 48-72 ωρών, είναι δυνατόν να επέλθει υπερνατρίαμία. Σε αυτές τις καταστάσεις μπορεί να είναι επιθυμητό να αντικατασταθεί το Solu-Cortef με ένα κορτικοστεροειδές, όπως η μεθυλπρεδνιζολόνη, η οποία προκαλεί μικρή ή καμία κατακράτηση νατρίου.

Εάν, μετά από μακροχρόνια θεραπεία, πρόκειται να σταματήσει η χορήγηση του φαρμάκου, αυτό θα πρέπει να διακοπεί σταδιακά και όχι απότομα (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαδοχικές δόσεις μπορούν να χορηγούνται ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκώς, κατά διαστήματα τα οποία υπαγορεύονται από την ανταπόκριση του ασθενούς και την κλινική του κατάσταση.

Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή είναι συμπληρωματική και δεν υποκαθιστά την ειδική θεραπεία.

Η δοσολογία πρέπει να μειωθεί ή να διακοπεί σταδιακά αναλόγως του χρόνου διάρκειας της θεραπείας. Σε χρόνιες καταστάσεις, εάν επέλθει μια περίοδος ύφεσης, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

4.3 Αντενδείξεις

Η νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς που έχουν συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις.
- σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο ή κάποιο από τα συστατικά της φαρμακοτεχνικής μορφής.
- για χρήση από την ενδορραχιαία οδό χορήγησης, με εξαίρεση όταν αποτελεί μέρος συγκεκριμένων χημειοθεραπευτικών σχημάτων (διαλύτες που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται).
- για χρήση από την επισκληρίδια οδό χορήγησης.

Η χορήγηση εμβολίων από ζώντες ή ζώντες, εξασθενημένους μικροοργανισμούς αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές δόσεις κορτικοστεροειδών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ανοσοκατασταλτικές Επιδράσεις/Αυξημένη Ευαισθησία σε Λοιμώξεις

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε λοίμωξη, μπορεί να συγκαλύψει ορισμένα κλινικά σημεία λοίμωξης και νέες λοιμώξεις μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της χρήσης τους. Πιθανόν να παρουσιαστεί μειωμένη αντίσταση κατά των λοιμώξεων και ανικανότητα του οργανισμού να περιορίσει τις λοιμώξεις όταν χρησιμοποιούνται κορτικοστεροειδή.

Λοιμώξεις με κάποιο παθογόνο, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων από ιούς, βακτήρια, μύκητες, πρωτόζωα ή έλμινθες, σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, μπορεί να σχετίζονται με τη χρήση κορτικοστεροειδών, μόνων ή σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες που επηρεάζουν την κυτταρική ανοσία, τη χυμική ανοσία ή τη λειτουργία των ουδετερόφιλων. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι ήπιες, αλλά μπορούν να είναι και σοβαρές ακόμα και θανατηφόρες σε μερικές περιπτώσεις. Με αυξανόμενες δόσεις κορτικοστεροειδών, ο ρυθμός εμφάνισης λοιμωδών επιπλοκών αυξάνει.

Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να ενεργοποιήσουν λανθάνουσα αμοιβάδωση. Γι' αυτό συνιστάται να αποκλειστεί η λανθάνουσα ή η εν ενεργεία αμοιβαδική λοίμωξη, πριν αρχίσει η θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε κάθε ασθενή με ανεξήγητη διάρροια.

Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επιδεινώσουν τις συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις και γι' αυτόν το λόγο δε θα πρέπει να χορηγούνται κατά την εμφάνιση τέτοιων λοιμώξεων, εκτός και αν χρειάζονται για τον έλεγχο φαρμακευτικών αντιδράσεων που οφείλονται στην αμφοτερικίνη Β. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη χορήγηση αμφοτερικίνης Β και υδροκορτιζόνης επέφερε καρδιακή διόγκωση και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Ενδέχεται να αναφερθεί οπτική διαταραχή με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα, όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες, όπως κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών. Η κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια μπορεί να οδηγήσει σε αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς.

Αναφορές στη βιβλιογραφία παρουσιάζουν μια προφανή σχέση μεταξύ της χρήσης κορτικοστεροειδών και ρήξης τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Γι' αυτόν το λόγο, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή σε τέτοιους ασθενείς.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα είναι περισσότερο ευπαθείς σε λοιμώξεις συγκριτικά με υγιή άτομα. Η ανεμοβλογιά και η ιλαρά, για παράδειγμα, μπορεί να έχουν βαρύτερη σοβαρότερη ή ακόμη και θανατηφόρα πορεία σε παιδιά υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά κορτικοστεροειδή.

Η χρήση ζώντων ή ζώντων αδρανοποιημένων εμβολίων αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές δόσεις κορτικοστεροειδών. Νεκρά ή αδρανοποιημένα εμβόλια μπορούν να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές δόσεις κορτικοστεροειδών. Ωστόσο, η απόκριση σε αυτού του είδους τα εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν μη-ανοσοκατασταλτικές δόσεις κορτικοστεροειδών, μπορούν να εφαρμοσθούν οι ενδεδειγμένες διαδικασίες ανοσοποίησης.

Η χρήση κορτικοστεροειδών σε ενεργό φυματίωση πρέπει να περιορίζεται μόνο στις περιπτώσεις κεραυνοβόλου ή κεχροειδούς φυματίωσης, στις οποίες τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της νόσου σε συνδυασμό με την κατάλληλη αντιφυματική θεραπεία. Αν θεωρηθεί ότι ενδείκνυται χρήση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση ή θετική δοκιμασία φυματίνης, απαιτείται στενή παρακολούθηση των ασθενών, γιατί μπορεί να υπάρξει επανενεργοποίηση της νόσου. Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να υποβάλλονται σε χημειοπροφύλαξη.

Έχει αναφερθεί η εμφάνιση σαρκώματος Kaposi σε υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή. Η διακοπή των κορτικοστεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε κλινική ύφεση.

Ο ρόλος των κορτικοστεροειδών στη σηπτική καταπληξία είναι αμφιλεγόμενος, καθώς στις αρχικές μελέτες αναφέρθηκαν τόσο ευεργετικές όσο και επιβλαβείς επιδράσεις. Πιο πρόσφατα, η συμπληρωματική χορήγηση κορτικοστεροειδών έχει προταθεί ότι είναι ωφέλιμη σε ασθενείς με εγκατεστημένη σηπτική καταπληξία που παρουσιάζουν επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, δε συνιστάται η τακτική χρήση τους στη σηπτική καταπληξία. Μία συστηματική ανασκόπηση της βραχυχρόνιας χορήγησης υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών δεν υποστήριξε τη χρήση τους. Εντούτοις, μετα-αναλύσεις και μία ανασκόπηση προτείνουν ότι μεγαλύτερης διάρκειας σχήματα (5-11 ημέρες) χαμηλών δόσεων κορτικοστεροειδών ενδέχεται να μειώνουν τη θνησιμότητα, ειδικά σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία εξαρτώμενη από αγγειοσυσπαστικά φάρμακα.

Επιδράσεις στο Ανοσοποιητικό Σύστημα

Μπορεί να συμβούν αλλεργικές αντιδράσεις. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις δερματικών αντιδράσεων και αναφυλακτικών αντιδράσεων ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας, σε παρεντερική κυρίως χορήγηση κορτικοστεροειδών. Σε χορήγηση κορτικοστεροειδών πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα, ιδίως αν ο ασθενής έχει ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων σε φάρμακα.

Επιδράσεις στο Ενδοκρινικό σύστημα

Ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή και βρίσκονται σε ασυνήθιστες καταστάσεις στρες, απαιτούν αυξημένη δόση ταχέως δρώντων κορτικοστεροειδών, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την πάροδο της στρεσογόνου καταστάσεως.

Η μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών οδηγεί σε καταστολή του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (ΥΥΕ) (δευτεροπαθής φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια). Ο βαθμός και η διάρκεια της φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας που παράγεται ποικίλλει μεταξύ των ασθενών και εξαρτάται από τη δόση, τη συχνότητα, το χρόνο χορήγησης και τη διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή. Επιπρόσθετα, μπορεί να συμβεί οξεία φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια η οποία μπορεί να έχει θανατηφόρο έκβαση, εάν τα γλυκοκορτικοειδή διακοπούν απότομα.

Ως εκ τούτου, η προκαλούμενη από το φάρμακο δευτεροπαθής φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια είναι δυνατό να ελαχιστοποιηθεί με σταδιακή μείωση της δοσολογίας. Αυτός ο τύπος σχετικής ανεπάρκειας μπορεί να επιμείνει για μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ως εκ τούτου, σε οποιαδήποτε κατάσταση στρες που θα προκύψει στην περίοδο αυτή, πρέπει να αρχίζει εκ νέου χορήγηση ορμονικής θεραπείας. Σε σπάνιες περιπτώσεις, μείωση ή διακοπή των από του στόματος χορηγουμένων κορτικοστεροειδών μπορεί να αποκαλύψει υποκείμενες παθήσεις που συνοδεύονται από ηωσινοφιλία (π.χ. σύνδρομο Churg Strauss) σε ασθενείς με άσθμα.

Η απότομη διακοπή των γλυκοκορτικοειδών ενδέχεται επίσης να προκαλέσει «σύνδρομο στέρησης» από τα στεροειδή που φαινομενικά δεν συνδέεται με τη φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια. Αυτό το σύνδρομο περιλαμβάνει συμπτώματα όπως: ανορεξία, ναυτία, έμετος, λήθαργος, κεφαλαλγία, πυρετός, αρθραλγία, απολέπιση, μυαλγία, απώλεια βάρους και/ή υπόταση. Αυτές οι επιδράσεις θεωρείται ότι οφείλονται στην αιφνίδια μεταβολή της συγκέντρωσης των γλυκοκορτικοειδών και όχι στα χαμηλά επίπεδα κορτικοστεροειδών.

Λόγω του ότι τα γλυκοκορτικοειδή μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν το σύνδρομο Cushing, τα γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με νόσο του Cushing.

Υπάρχει ενίσχυση της δράσης των κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό.

Μεταβολισμός και Θρέψη

Τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της υδροκορτιζόνης, μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, να επιδεινώσουν τον προϋπάρχοντα διαβήτη και να δημιουργήσουν προδιάθεση για σακχαρώδη διαβήτη σε αυτούς που βρίσκονται σε μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Ψυχιατρικές Επιδράσεις

Μπορεί να παρουσιαστεί ψυχική απορρύθμιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή που κυμαίνεται από ευφορία, αϋπνία, αλλαγή της ψυχικής διάθεσης, διαταραχές της προσωπικότητας και βαριά κατάθλιψη μέχρι εμφανείς ψυχωσικές εκδηλώσεις. Επίσης, προϋπάρχουσα συγκινησιακή αστάθεια ή τάση προς ψύχωση μπορεί να επιδεινωθούν με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Τα συστηματικά στεροειδή μπορεί να προκαλέσουν δυνητικά σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται μέσα σε διάστημα μερικών ημερών ή εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Οι περισσότερες αντιδράσεις υποχωρούν είτε μετά τη μείωση της δόσης είτε μετά τη διακοπή, παρόλο που μπορεί να χρειαστεί ειδική θεραπεία. Έχουν αναφερθεί ψυχολογικές επιδράσεις μετά τη διακοπή των κορτικοστεροειδών, η συχνότητα των οποίων είναι άγνωστη. Οι ασθενείς και τα άτομα που τους φροντίζουν θα πρέπει να παροτρύνονται να ζητήσουν ιατρική βοήθεια αν ο ασθενής εμφανίσει ψυχολογικά συμπτώματα, και ιδιαίτερα αν υπάρχει υποψία καταθλιπτικής διάθεσης ή ιδεασμού αυτοκτονίας.

Οι ασθενείς και τα άτομα που τους φροντίζουν θα πρέπει να είναι σε ετοιμότητα για το ενδεχόμενο εμφάνισης ψυχιατρικών διαταραχών είτε κατά τη διάρκεια, είτε αμέσως μετά τη μείωση της δόσης/διακοπή των συστηματικών στεροειδών.

Επιδράσεις στο Νευρικό Σύστημα

Τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με επιληπτικές διαταραχές.

Τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με μυασθένεια gravis (βλ. επίσης δήλωση για τη μυοπάθεια στην παράγραφο «Επιδράσεις στο Μυοσκελετικό Σύστημα»).

Έχουν αναφερθεί σοβαρά ιατρικά συμβάντα που σχετίζονται με ενδορραχιαίες/επισκληρίδιες οδούς χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.8).

Υπάρχουν αναφορές επισκληρίδιας λιπωμάτωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή, συνήθως κατά τη μακροχρόνια χρήση υψηλών δόσεων.

Οφθαλμικές Επιδράσεις

Τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με απλό οφθαλμικό έρπητα λόγω κινδύνου πιθανής διάτρησης του κερατοειδούς.

Η παρατεταμένη χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει οπίσθιους υποκαψικούς καταρράκτες και πυρηνικούς καταρράκτες (κυρίως σε παιδιά), εξόφθαλμο ή αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, που μπορεί να οδηγήσει σε γλαύκωμα με πιθανή βλάβη των οπτικών νεύρων. Επίσης μπορεί να υποβοηθήσει την εγκατάσταση δευτεροπαθούς οφθαλμικής λοίμωξης που οφείλεται σε μύκητες ή ιούς σε ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή.

Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή έχει συσχετιστεί με κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς.

Καρδιακές Επιδράσεις

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των γλυκοκορτικοειδών στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως δυσλιπιδαιμία και υπέρταση, μπορεί να προδιαθέσουν τους υπό θεραπεία ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου για πρόσθετες καρδιαγγειακές επιδράσεις, εάν χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις και σχήματα παρατεταμένης διάρκειας. Συνεπώς, τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με σύνεση σε αυτούς τους ασθενείς και θα πρέπει να δίνεται προσοχή στη μεταβολή του κινδύνου και την πρόσθετη παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας, εάν χρειαστεί. Η θεραπεία χαμηλής δόσης μπορεί να μειώσει την επίπτωση επιπλοκών από τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, και μόνο αν είναι απολύτως απαραίτητο, σε περιπτώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Αγγειακές Επιδράσεις

Με τη χρήση κορτικοστεροειδών έχει αναφερθεί η εκδήλωση θρόμβωσης, συμπεριλαμβανομένης της φλεβικής θρομβοεμβολής. Ως αποτέλεσμα, τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν θρομβοεμβολικές διαταραχές ή μπορεί να παρουσιάζουν προδιάθεση σε θρομβοεμβολικές διαταραχές.

Τα στεροειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με υπέρταση.

Επιδράσεις στο Γαστρεντερικό Σύστημα

Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσουν οξεία παγκρεατίτιδα.

Δεν υπάρχει ομοφωνία για το αν τα κορτικοστεροειδή αυτά καθαυτά ευθύνονται για τα πεπτικά έλκη που προκαλούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ωστόσο, η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή μπορεί να συγκαλύψει τα συμπτώματα του πεπτικού έλκους, με αποτέλεσμα διάτρηση ή αιμορραγία να μπορούν να

προκληθούν χωρίς σημαντικό πόνο. Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή μπορεί να συγκαλύψει την περιτονίτιδα ή άλλα σημεία ή συμπτώματα που σχετίζονται με γαστρεντερικές διαταραχές, όπως είναι η διάτρηση, η απόφραξη ή η παγκρεατίτιδα. Σε συνδυασμό με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ο κίνδυνος εμφάνισης γαστρεντερικών ελκών είναι αυξημένος.

Τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με μη ειδική ελκώδη κολίτιδα, εφ' όσον υπάρχει πιθανότητα επαπειλούμενης διάτρησης, απόστημα ή άλλη πυογόνος λοίμωξη, εκκολπωματίτιδα, πρόσφατη εντερική αναστόμωση, ή ενεργό ή λανθάνον πεπτικό έλκος. Τα συμπτώματα περιτοναϊκού ερεθισμού που ακολουθούν γαστρεντερική διάτρηση σε ασθενείς που παίρνουν μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών, μπορεί να είναι ελάχιστα ή να μην υπάρχουν.

Επιδράσεις στο Ήπαρ και τα Χοληφόρα

Έχουν αναφερθεί διαταραχές από το ήπαρ και τα χοληφόρα οι οποίες ενδέχεται να υποχωρήσουν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνεπώς απαιτείται κατάλληλη παρακολούθηση.

Η υδροκορτιζόνη ενδέχεται να εμφανίσει μία αυξημένη επίδραση σε ασθενείς με ηπατική νόσο, καθώς ο μεταβολισμός και η αποβολή της υδροκορτιζόνης είναι σημαντικά μειωμένοι σε αυτούς τους ασθενείς.

Επιδράσεις στο Μυοσκελετικό Σύστημα

Οξεία μυοπάθεια, πιο συχνά εμφανιζόμενη σε ασθενείς με διαταραχές της νευρομυϊκής διαβίβασης (π.χ. μυασθένεια gravis) ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αντιχολινεργικά φάρμακα, όπως νευρομυϊκοί αποκλειστές (π.χ. πανκουρόνιο), έχει αναφερθεί με τη χρήση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών. Η οξεία αυτή μυοπάθεια είναι γενικευμένης μορφής, μπορεί να εμπλέκει τους οφθαλμικούς και αναπνευστικούς μύες και μπορεί να οδηγήσει σε τετραπληγία. Ενδέχεται να παρατηρηθούν αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης. Μπορεί να απαιτηθούν εβδομάδες έως χρόνια για την κλινική βελτίωση ή ίαση μετά τη διακοπή των κορτικοστεροειδών.

Η οστεοπόρωση είναι μία συχνή, αλλά σπάνια αναγνωρίσιμη, ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη μακροχρόνια χορήγηση μεγάλων δόσεων γλυκοκορτικοειδών. Τα κορτικοστεροειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με οστεοπόρωση.

Επιδράσεις στους Νεφρούς και στις Ουροφόρες οδούς

Τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Παρακλινικές Εξετάσεις

Μέτριες ή μεγάλες δόσεις υδροκορτιζόνης ή κορτιζόνης μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσης, κατακράτηση χλωριούχου νατρίου και ύδατος και αυξημένη αποβολή καλίου. Υπάρχει μικρότερη πιθανότητα να συμβούν τα φαινόμενα αυτά με τα συνθετικά ανάλογα, εκτός αν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις. Μπορεί να απαιτηθεί περιορισμός της χρήσης του άλατος στις τροφές και χορήγηση καλίου. Όλα τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν την απέκκριση του ασβεστίου.

Κακώσεις, Δηλητηριάσεις και Επιπλοκές Θεραπευτικών Χειρισμών

Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή δεν ενδείκνυνται και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία τραυματικών εγκεφαλικών κακώσεων. Μία πολυκεντρική μελέτη ανέδειξε αυξημένη θνησιμότητα στις 2 εβδομάδες και στους 6 μήνες μετά την κάκωση, σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε νατριοηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση με τη θεραπεία με νατριοηλεκτρική μεθυλπρεδνιζολόνη.

Άλλες

Εφόσον οι επιπλοκές της θεραπείας με γλυκοκορτικοστεροειδή εξαρτώνται από το μέγεθος της δόσης και τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να αποφασίζεται ξεχωριστά για κάθε περίπτωση, κατόπιν αξιολόγησης της σχέσης κινδύνου-οφέλους, η δόση και η διάρκεια της θεραπείας, δηλαδή εάν θα πρέπει να χρησιμοποιείται καθημερινή ή διακοπτόμενη θεραπεία.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δυνατή δόση κορτικοστεροειδών για τον έλεγχο της θεραπευόμενης κατάστασης και όταν είναι δυνατή η μείωση της δόσης, αυτή θα πρέπει να γίνεται σταδιακά.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του CYP3A, στους οποίους περιλαμβάνονται τα προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη, αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα κορτικοστεροειδή και σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις από τα κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ασπιρίνη και οι μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετά από συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών, έχει αναφερθεί κρίση φαιοχρωμοκυτώματος, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος. Τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με πιθανό ή διεγνωσμένο φαιοχρωμοκύτωμα μόνο μετά από κατάλληλη αποτίμηση του οφέλους έναντι του κινδύνου. Τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε σημαντικό αριθμό νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων. Θα πρέπει όμως πάντα να σταθμίζεται ο δυνητικός κίνδυνος σε σχέση με το προσδοκώμενο ευεργετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι: γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, οφθαλμικός έρπητας, γλαύκωμα, οστεοπόρωση, σακχαρώδης διαβήτης, ψυχώσεις, αμέσως πριν και μετά από προφυλακτικό εμβολιασμό, καρδιοπάθεια ή υπέρταση με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μυασθένεια.

Λιπώδης εμβολή έχει αναφερθεί σαν πιθανή επιπλοκή της υπερκορτιζολαιμίας.

Χρήση σε Παιδιά

Παιδιά που βρίσκονται υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα είναι περισσότερο επιρρεπή σε λοιμώξεις σε σχέση με υγιή παιδιά. Η ανεμοβλογιά και η ιλαρά, για παράδειγμα, μπορεί να έχουν βαρύτερη ή ακόμη και θανατηφόρα πορεία σε παιδιά υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά κορτικοστεροειδή. Παιδιά ή ενήλικες που δεν έχουν προσβληθεί από τα ανωτέρω νοσήματα, αλλά βρίσκονται υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές δόσεις κορτικοστεροειδών, πρέπει να προειδοποιούνται να αποφεύγουν να εκτίθενται σε ανεμοβλογιά και ιλαρά, και αν τυχόν εκτεθούν σε αυτά τα νοσήματα, να συμβουλευούνται γιατρό. Σε περίπτωση έκθεσης στα νοσήματα αυτά, πιθανόν να ενδείκνυται η θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη εναντίον του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρος (VZIG) ή με έτοιμη προς χρήση ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG), ανάλογα με την περίπτωση. Αν εμφανιστεί ανεμοβλογιά πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με αντιικά φάρμακα.

Τα κορτικοειδή προκαλούν επιβράδυνση της ανάπτυξης των νηπίων, παιδιών και εφήβων.

Η σωματική ανάπτυξη και η εξέλιξη των βρεφών και των παιδιών που ακολουθούν παρατεταμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή.

Μετά τη χορήγηση υδροκορτιζόνης σε βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα αναφέρθηκε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και ως εκ τούτου θα πρέπει να διενεργείται κατάλληλη διαγνωστική αξιολόγηση και παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας και δομής.

Η καθημερινή, μακροχρόνια χορήγηση διηρημένων δόσεων γλυκοκορτικοειδών, μπορεί να επιβραδύνει την ανάπτυξη στα παιδιά και η χρήση τέτοιου δοσολογικού σχήματος πρέπει να περιορίζεται μόνο στις πλέον επείγουσες ενδείξεις.

Τα βρέφη και τα παιδιά που ακολουθούν παρατεταμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο λόγω αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης.

Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσουν παγκρεατίτιδα στα παιδιά.

Ηλικιωμένοι και ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες

Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών και ειδικά οστεοπόρωση, υπέρταση, υποκαλιαιμία, διαβήτης, τάση ανάπτυξης φλεγμονών και λέπτυνση του δέρματος, μπορεί να έχουν περισσότερο σοβαρές συνέπειες σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες κυρίως κατά τη μακροχρόνια χορήγηση. Σε τέτοιες περιπτώσεις απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενούς.

Προσοχή στη χορήγηση

Η μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών οδηγεί σε καταστολή του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (ΥΥΕ), δηλαδή σε αναστολή της φλοιοεπινεφριδικής λειτουργίας. Ο βαθμός της αναστολής αυτής εξαρτάται από τη δόση, την ισχύ του χορηγούμενου κορτικοστεροειδούς, τη συχνότητα και τη διάρκεια χορήγησής του στη διάρκεια του 24ώρου, την ημιπερίοδο ζωής του στους ιστούς και τη συνολική χρονική διάρκεια της θεραπείας. Σημειώνεται ότι η κατασταλτική ενέργεια των γλυκοκορτικοειδών στον άξονα ΥΥΕ είναι εντονότερη και πιο παρατεταμένη, όταν χορηγούνται τις νυκτερινές ώρες. Σε φυσιολογικά άτομα, 1 mg δεξαμεθαζόνης χορηγούμενης τη νύχτα αναστέλλει την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης της υπόφυσης για 24 ώρες.

Αιφνίδια ή απότομη μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών ενδέχεται να προκαλέσει «σύνδρομο στέρησης» που χαρακτηρίζεται από οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια με μυϊκή αδυναμία, υπόταση, υπογλυκαιμία, ναυτία, εμέτους, ανησυχία, μυαλγίες, αρθραλγίες ή υποτροπή των συμπτωμάτων της θεραπευόμενης νόσου.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το Solu-Cortef 250 mg/ φιαλίδιο (2 ml), κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα περιέχει 25,3 mg νατρίου, που ισοδυναμεί με 1,27% της μέγιστης συνιστώμενης από τον ΠΟΥ ημερήσιας πρόσληψης (RDI) 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Το Solu-Cortef 500 mg/ φιαλίδιο (4 ml), κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα περιέχει 50,8 mg νατρίου, που ισοδυναμεί με 2,54% της μέγιστης συνιστώμενης από τον ΠΟΥ ημερήσιας πρόσληψης (RDI) 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η υδροκορτιζόνη μεταβολίζεται από την τύπου 2 11β-υδροξυστεροειδή δεϋδρογενάση (11β-HSD2) και το ένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Το ένζυμο CYP3A4 καταλύει την 6β-υδροξυλίωση των στεροειδών, το ουσιώδες μεταβολικό στάδιο υποχρεωτικής Φάσης Ι τόσο για τα ενδογενή όσο και για τα συνθετικά κορτικοστεροειδή. Πολλές άλλες ουσίες είναι επίσης υποστρώματα του CYP3A4, μερικές από τις οποίες έχουν καταδείξει ότι μεταβάλλουν τον μεταβολισμό των γλυκοκορτικοειδών μέσω επαγωγής (ρύθμισης προς τα άνω) ή αναστολής του CYP3A4 ενζύμου.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ CYP3A4 – Ενδέχεται να μειώσουν την ηπατική κάθαρση και να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της υδροκορτιζόνης στο πλάσμα. Παρουσία ενός CYP3A4 αναστολέα (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη και χυμός γκρέιπφρουτ), μπορεί να χρειαστεί να γίνει μείωση της δόσης της υδροκορτιζόνης, προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα από στεροειδή.

ΕΠΑΓΩΓΕΙΣ ΤΟΥ CYP3A4 – Ενδέχεται να αυξήσουν την ηπατική κάθαρση και να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της υδροκορτιζόνης στο πλάσμα. Παρουσία ενός CYP3A4 αναστολέα (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη), μπορεί να χρειαστεί να γίνει αύξηση της δόσης της υδροκορτιζόνης, προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα.

ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ ΤΟΥ CYP3A4 - Παρουσία ενός άλλου υποστρώματος του CYP3A4, η ηπατική κάθαρση της υδροκορτιζόνης μπορεί να επηρεαστεί, με αποτέλεσμα να απαιτούνται αντίστοιχες προσαρμογές της δοσολογίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση οποιουδήποτε εκ των δύο φαρμάκων μεμονωμένα, είναι πιθανότερο να εμφανιστούν με τη συγχορήγησή τους.

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΜΕΣΟΛΑΒΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ CYP3A4 – Άλλες αλληλεπιδράσεις και επιδράσεις που εμφανίζονται με την υδροκορτιζόνη περιγράφονται στον Πίνακα 1 παρακάτω.

Ο Πίνακας 1 παρέχει έναν κατάλογο και περιγραφές των πιο συχνών και/ή κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων ή επιδράσεων της υδροκορτιζόνης με άλλα φάρμακα.

Πίνακας 1. Σημαντικές αλληλεπιδράσεις/επιδράσεις φαρμάκου ή ουσίας με την υδροκορτιζόνη

Κατηγορία ή τύπος φαρμάκου - ΦΑΡΜΑΚΟ ή ΟΥΣΙΑ	Αλληλεπίδραση/Επίδραση
Αντιμικροβιακό - ΙΣΟΝΙΑΖΙΔΗ	ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΤΟΥ CYP3A4
Αντιβιοτικό, αντιφυματικό - ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ	ΕΠΑΓΩΓΕΑΣ ΤΟΥ CYP3A4
Αντιπηκτικά (από του στόματος)	Η επίδραση των κορτικοστεροειδών στα από του στόματος αντιπηκτικά ποικίλλει. Υπάρχουν αναφορές ενισχυμένων καθώς και μειωμένων επιδράσεων των αντιπηκτικών όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με κορτικοστεροειδή. Επομένως, οι δείκτες πηκτικότητας θα πρέπει να παρακολουθούνται για τη διατήρηση της επιθυμητής αντιπηκτικής δράσης.
Αντισπασμωδικά - ΚΑΡΒΑΜΑΖΕΠΙΝΗ	ΕΠΑΓΩΓΕΑΣ (και ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ) ΤΟΥ CYP3A4
Αντισπασμωδικά - ΦΑΙΝΟΒΑΡΒΙΤΑΛΗ - ΦΑΙΝΥΤΟΪΝΗ	ΕΠΑΓΩΓΕΙΣ ΤΟΥ CYP3A4
Αντιχολινεργικά - ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ	Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επηρεάσουν τη δράση των αντιχολινεργικών. 1) Έχει αναφερθεί οξεία μυοπάθεια με την ταυτόχρονη χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών και αντιχολινεργικών, όπως οι νευρομυϊκοί αποκλειστές (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, Επιδράσεις στο Μυοσκελετικό, για επιπλέον πληροφορίες). 2) Έχει αναφερθεί ανταγωνισμός της δράσης νευρομυϊκού αποκλεισμού του πανκουρονίου και του βεκουρονίου σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή. Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να αναμένεται με όλους τους συναγωνιστικούς νευρομυϊκούς αποκλειστές.
Αντιχολινεστερασικά	Τα στεροειδή μπορεί να μειώσουν τις επιδράσεις των αντιχολινεστερασικών στη μυασθένεια gravis. Εφόσον είναι δυνατόν, τα αντιχολινεστερασικά φάρμακα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 24 ώρες πριν την έναρξη της θεραπείας με γλυκοκορτικοστεροειδή.
Αντιδιαβητικά	Λόγω του ότι τα κορτικοστεροειδή μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας των αντιδιαβητικών παραγόντων.
Αντιεμετικά - ΑΠΡΕΠΙΤΑΝΤΗ - ΦΟΣΑΠΡΕΠΙΤΑΝΤΗ	ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ (και ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ) ΤΟΥ CYP3A4
Αντιμυκητιασικά - ΙΤΡΑΚΟΝΑΖΟΛΗ - ΚΕΤΟΚΟΝΑΖΟΛΗ	ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ (και ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ) ΤΟΥ CYP3A4
Αντικά - ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HIV ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ	ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ (και ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ) ΤΟΥ CYP3A4 1) Οι αναστολείς πρωτεάσης, όπως η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη, μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις των κορτικοστεροειδών στο πλάσμα. 2) Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επάγουν το μεταβολισμό των αναστολέων της HIV πρωτεάσης, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.
Φαρμακοκινητικός ενισχυτής - ΚΟΜΠΙΣΙΣΤΑΤΗ	ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΤΟΥ CYP3A4
Αναστολείς Αρωμάτωσης - ΑΜΙΝΟΓΛΟΥΤΕΘΥΜΙΔΗ	Η επαγόμενη από την αμινογλουτεθυμίδα καταστολή των επινεφριδίων μπορεί να επιδεινώσει τις ενδοκρινικές μεταβολές που προκαλούνται από την παρατεταμένη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή.

Κατηγορία ή τύπος φαρμάκου - ΦΑΡΜΑΚΟ ή ΟΥΣΙΑ	Αλληλεπίδραση/Επίδραση
Αναστολέας Διαύλου Ιόντων Ασβεστίου - ΔΙΛΤΙΑΖΕΜΗ	ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ (και ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ) ΤΟΥ CYP3A4
Καρδιακές Γλυκοσίδες - ΔΙΓΟΞΙΝΗ	Η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών με καρδιακές γλυκοσίδες μπορεί να ενισχύσει την πιθανότητα αρρυθμιών ή τοξικού δακτυλιδισμού που συνδέεται με υποκαλιαιμία. Σε όλους τους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν οποιονδήποτε από αυτούς τους θεραπευτικούς συνδυασμούς, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι αναφορές των ηλεκτρολυτών του ορού, ιδιαίτερα των επιπέδων καλίου.
Οιστρογόνα (συμπεριλαμβανομένων των από του στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα)	ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ (και ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ) ΤΟΥ CYP3A4 Τα οιστρογόνα ενδέχεται να ενισχύσουν τις επιδράσεις της υδροκορτιζόνης αυξάνοντας τη συγκέντρωση της τρανσκορτίνης και έτσι μειώνοντας την ποσότητα της υδροκορτιζόνης που είναι διαθέσιμη για να μεταβολιστεί. Μπορεί να απαιτηθούν προσαρμογές της δοσολογίας της υδροκορτιζόνης εάν οιστρογόνα προστεθούν σε ή αποσυρθούν από ένα σταθερό δοσολογικό σχήμα
-ΧΥΜΟΣ ΓΚΡΕΪΦΡΟΥΤ	ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΤΟΥ CYP3A4
Ανοσοκατασταλτικό - ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ	ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ (και ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ) ΤΟΥ CYP3A4 Μπορεί να συμβεί αυξημένη δραστηριότητα και της κυκλοσπορίνης και των κορτικοστεροειδών όταν και τα δύο χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα. Έχουν αναφερθεί σπασμοί με αυτήν την ταυτόχρονη χρήση.
Ανοσοκατασταλτικό - ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ - ΤΑΚΡΟΛΙΜΟΥΣ	ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ ΤΟΥ CYP3A4
Μακρολιδικό αντιβιοτικό - ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ - ΕΡΥΘΡΟΜΥΚΙΝΗ	ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ (και ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ) ΤΟΥ CYP3A4
Μακρολιδικό αντιβιοτικό - ΤΡΟΛΕΑΝΔΟΜΥΚΙΝΗ	ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΤΟΥ CYP3A4
ΜΣΑΦ - υψηλή δόση ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ (ακετυλοσαλικυλικό οξύ)	1) Μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη επίπτωση γαστρεντερικής αιμορραγίας και εξέλκωσης όταν τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται με ΜΣΑΦ. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοστεροειδή σε ασθενείς που παρουσιάζουν υποπροθρομβιναιμία. Παρ' ότι η ταυτόχρονη θεραπεία με σαλικυλικά και κορτικοστεροειδή δεν φαίνεται να αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης ή τη βαρύτητα του γαστρεντερικού έλκους, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα εμφάνισης της εν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας. 2) Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να αυξήσουν την κάθαρση της ασπιρίνης σε υψηλές δόσεις, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων σαλικυλικών στον ορό. Η διακοπή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων σαλικυλικών στον ορό, η οποία θα μπορούσε να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου τοξικότητας από τα σαλικυλικά. Η ταυτόχρονη χρήση σαλικυλικών και κορτικοστεροειδών πρέπει να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και τα δύο φάρμακα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή για ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες σε οποιοδήποτε από τα φάρμακα αυτά.
Φάρμακα Προκαλούντα Ένδεια Καλίου	Όταν τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται ταυτόχρονα με φάρμακα προκαλούντα ένδεια καλίου (δηλ., διουρητικά), οι ασθενείς θα πρέπει να

Κατηγορία ή τύπος φαρμάκου - ΦΑΡΜΑΚΟ ή ΟΥΣΙΑ	Αλληλεπίδραση/Επίδραση
	παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη υποκαλιαιμίας. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος υποκαλιαιμίας με ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών και αμφοτερικίνης Β, ξανθενίων ή βήτα-2 αγωνιστών. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κατά τις οποίες η ταυτόχρονη χρήση αμφοτερικίνης Β και υδροκορτιζόνης ακολουθήθηκε από καρδιακή διόγκωση και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Οιστρογόνα: Τα οιστρογόνα μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της υδροκορτιζόνης, πιθανώς λόγω αύξησης των πυκνοτήτων της τρανσκορτίνης. Η δράση άλλων γλυκοκορτικοστεροειδών που δεσμεύονται από την τρανσκορτίνη θα μπορούσε να αυξηθεί και ως εκ τούτου μπορεί να απαιτηθεί να ρυθμιστούν οι δόσεις τους αν προστεθούν ή διακοπούν οιστρογόνα σε ένα εφαρμοζόμενο σταθερό θεραπευτικό σχήμα γλυκοκορτικοστεροειδών.

Εμβόλια και ανατοξίνες: Λόγω του ότι τα κορτικοστεροειδή αναστέλλουν την ανοσολογική αντίδραση, το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει μειωμένη ανταπόκριση στις ανατοξίνες και στα εμβόλια που περιέχουν ζωντανούς ή αδρανοποιημένους μικροοργανισμούς. Επιπρόσθετα, τα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν πολλαπλασιασμό ορισμένων ζωντανών μικροοργανισμών που περιέχονται σε αραιωμένα εμβόλια, ενώ δόσεις μεγαλύτερες των φυσιολογικών μπορεί να επιδεινώσουν νευρολογικές αντιδράσεις προκαλούμενες από ορισμένα εμβόλια. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με κορτικοστεροειδή οι ασθενείς δεν πρέπει να εμβολιάζονται κατά της ευλογιάς. Η συνήθης χρήση εμβολίων ή ανατοξινών πρέπει γενικά να αναβάλλεται μέχρι να διακοπεί η χορήγηση των κορτικοστεροειδών. Εφόσον είναι απαραίτητος ο εμβολιασμός σε ασθενή που υποβάλλεται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή, μπορεί να χρειαστεί η επιβεβαίωση επαρκούς ανοσολογικής ανταπόκρισης, καθώς και η επιπρόσθετη χορήγηση δόσεων των εμβολίων ή ανατοξινών.

Άλλες αλληλεπιδράσεις: Με εφεδρίνη μειώνεται η δραστηριότητα των γλυκοκορτικοστεροειδών, με το οινόπνευμα ενισχύεται η ελκογόνος δράση τους ενώ με την ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά από του στόματος απαιτείται αύξηση των δόσεών τους, διότι τα κορτικοστεροειδή προκαλούν υπεργλυκαιμία και απορρυθμίζουν το σακχαρώδη διαβήτη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει ότι όταν τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της υδροκορτιζόνης, χορηγούνται στη μητέρα σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να προκαλέσουν δυσπλασίες στο έμβρυο. Ωστόσο, τα κορτικοστεροειδή δε φαίνεται να προκαλούν συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγούνται σε έγκυες γυναίκες. Εφόσον δεν έχουν πραγματοποιηθεί επαρκείς μελέτες αναπαραγωγής με νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη σε ανθρώπους, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση του λόγου οφέλους-κινδύνου για τη μητέρα και το έμβρυο.

Μερικά κορτικοστεροειδή διαπερνούν εύκολα το φραγμό του πλακούντα. Σε μερικές αναδρομικές μελέτες υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης χαμηλού βάρους γέννησης σε βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Στους ανθρώπους, ο κίνδυνος χαμηλού βάρους γέννησης εμφανίζεται να είναι δοσοεξαρτώμενος και μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με τη χορήγηση χαμηλότερων δόσεων κορτικοστεροειδών.

Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά καταρράκτη σε βρέφη οι μητέρες των οποίων υποβλήθηκαν σε μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες οι οποίες έχουν λάβει σημαντικές δόσεις κορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να αξιολογούνται για σημεία φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας.

Δεν υπάρχουν γνωστές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια και τη στιγμή του τοκετού.

Θηλασμός

Τα κορτικοστεροειδή εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Μπορεί να προκαλέσουν αναστολή της ανάπτυξης του θηλάζοντος βρέφους.

Καθώς δεν έχουν πραγματοποιηθεί επαρκείς μελέτες στην αναπαραγωγή σε ανθρώπους που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού, μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση του λόγου οφέλους-κινδύνου για τη μητέρα και το έμβρυο.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει ότι τα κορτικοστεροειδή επηρεάζουν τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η επίδραση των κορτικοστεροειδών στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά. Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως συγκοπή, ίλιγγος και σπασμοί είναι πιθανές μετά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Σε τέτοια περίπτωση, οι ασθενείς δε θα πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές για όλα τα συστηματικά κορτικοστεροειδή. Η εισαγωγή τους στη λίστα δεν υποδεικνύει απαραίτητα πως η συγκεκριμένη αντίδραση έχει παρατηρηθεί με το συγκεκριμένο σκεύασμα.

Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών	
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα Μη Γνωστή (Δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ευκαιριακή λοίμωξη ,Λοίμωξη
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Σάρκωμα Kaposi (έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοκυττάρωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία στο φάρμακο, Αναφυλακτική αντίδραση, Αναφυλακτοειδής αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing, Υποϋποφυσισμός, Σύνδρομο στέρησης στεροειδών
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μεταβολική οξέωση, Κατακράτηση νατρίου, Κατακράτηση υγρών, Αλκάλωση υποκαλιαιμική, Δυσλιπιδαιμία, Ανοχή γλυκόζης διαταραγμένη, Αυξημένες ανάγκες σε ινσουλίνη (ή από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες σε διαβητικούς ασθενείς), Λιπωμάτωση, Όρεξη αυξημένη (που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο Σωματικό βάρος)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συναισθηματική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης Καταθλιπτικής διάθεσης, Ευφορικής συναισθηματικής διάθεσης, Συναισθηματικής αστάθειας, Φαρμακευτικής εξάρτησης, Ιδεασμού αυτοκτονίας), Ψυχωσική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης Μανίας, Παραληρητικής ιδέας, Ψευδαίσθησης και Σχιζοφρένειας), Ψυχική διαταραχή, Μεταβολή προσωπικότητας, Συγχυτική κατάσταση, Άγχος, Διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, Μη φυσιολογική συμπεριφορά, Αϋπνία, Ευερεθιστότητα

Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών	
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα Μη Γνωστή (Δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Επισκληρίδια λιπωμάτωση, Ενδοκρανιακή πίεση αυξημένη, Καλοήγηες ενδοκρανιακή υπέρταση, Σπασμός, Αμνησία, Νοητική διαταραχή, Ζάλη, Κεφαλαλγία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	Κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, Καταρράκτης, Εξόφθαλμος, Όραση, θολή (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>	Ίλιγγος
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	Καρδιακή ανεπάρκεια συμφορητική (σε ευπαθείς ασθενείς), Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια σε βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	Θρόμβωση, Υπέρταση, Υπόταση
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	Πνευμονική εμβολή Σύνδρομο βαριάς αναπνοής (Gasping), Λόξιγκας
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	Πεπτικό έλκος (με πιθανή Διάτρηση πεπτικού έλκους και Αιμορραγία πεπτικού έλκους), Διάτρηση του εντέρου, Γαστρορραγία, Παγκρεατίτιδα, Οισοφαγίτιδα, Διάταση της κοιλίας, Κοιλιακό άλγος, Διάρροια, Δυσπεψία, Ναυτία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	Αγγειοοίδημα, Υπερτρίχωση, Πετέχειες, Εκχυμώσεις, Ατροφία δέρματος, Ερύθημα, Υπεριδρωσία, Ραγάδες δέρματος, Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση, Ακμή, Υποχρωματισμός δέρματος
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών</i>	Μυοπάθεια, Μυϊκή αδυναμία, Μυαλγία, Μυοπάθεια, Μυϊκή ατροφία, Οστεοπόρωση, Οστεονέκρωση, Παθολογικό κάταγμα, Νευροπαθητική αρθροπάθεια, Αρθραλγία, Καθυστερημένη ανάπτυξη
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	Έμμηνος ρύση ακανόνιστη
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Καθυστερημένη επούλωση, Οίδημα περιφερικό, Κόπωση, Αίσθημα κακουχίας, Αντίδραση της θέσης ένεσης
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	Ενδοφθάλμια πίεση αυξημένη, Ανοχή υδατανθράκων μειωμένη, Κάλιο αίματος μειωμένο, Ασβέστιο ούρων αυξημένο, Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, Σωματικό βάρος αυξημένο , Ουρία αίματος αυξημένη, Καταστολή αντιδράσεων σε δερματικές δοκιμασίες*
<i>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</i>	Συμπίεστικό κάταγμα σπονδυλικής στήλης, Ρήξη τένοντα

*Δεν αποτελεί όρο του MedDRA

Οι ακόλουθες επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την παρεντερική θεραπεία με κορτικοστεροειδή:

- Σπάνιες περιπτώσεις τύφλωσης μετά από τοπική έγχυση σε βλάβη στην περιοχή του προσώπου και της κεφαλής.
- Αύξηση ή ελάττωση της χρωστικής του δέρματος
- Υποδερματική ή δερματική ατροφία
- Στείρο απόστημα.
- Έξαρση μετά την ένεση (μετά από ενδοαρθρική χρήση).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον:

Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει κλινικό σύνδρομο οξείας υπερδοσολογίας με κορτικοστεροειδή.

Αναφορές οξείας τοξικότητας και/ή θανάτου από υπερδοσολογία με κορτικοστεροειδή είναι σπάνιες. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική και συμπτωματική.

Η υδροκορτιζόνη απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση. Μετά από χρόνια χορήγηση θεραπευτικών δόσεων θα πρέπει η προφύλαξη από την πιθανότητα καταστολής της επινεφριδικής λειτουργίας να γίνεται με σταδιακή μείωση της δόσολογίας για κάποιο χρονικό διάστημα. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να απαιτηθεί η υποστήριξη των ασθενών μετά από κάποιο στρεσογόνο επεισόδιο υπό την επίβλεψη ειδικού.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κορτικοστεροειδή για συστηματική χρήση, αμιγή.
Κωδικός ATC: H02AB09

Τα γλυκοκορτικοειδή, φυσικά και συνθετικά, είναι φλοιοεπινεφριδιακά στεροειδή.

Τα φυσικά γλυκοκορτικοστεροειδή (υδροκορτιζόνη και κορτιζόνη), τα οποία έχουν και ιδιότητες κατακράτησης άλατος, χρησιμοποιούνται ως θεραπεία υποκατάστασης σε καταστάσεις έλλειψης ή ανεπάρκειας τους, είτε σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις. Τα συνθετικά τους ανάλογα χρησιμοποιούνται κυρίως για τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις τους στις διαταραχές πολλών οργανικών συστημάτων.

Η νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη είναι λευκή ή σχεδόν λευκή άοσμη υγροσκοπική κόνις. Είναι ευδιάλυτη στο νερό και στην αλκοόλη, δυσδιάλυτη στην ακετόνη και αδιάλυτη στο χλωροφόρμιο.

Η χημική ονομασία είναι μετά νατρίου άλας του 21-ηλεκτρικού εστέρα της 11β, 17α-διϋδροξυ-πρεγνeno-4-διόνης-3,20, και το μοριακό της βάρος είναι 484,52.

Η νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη είναι ένα αντιφλεγμονώδες φλοιοεπινεφριδικό στεροειδές.

Η νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη έχει τις ίδιες μεταβολικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις με την υδροκορτιζόνη. Οι δύο ουσίες έχουν την ίδια βιολογική δραστηριότητα, όταν χορηγούνται παρεντερικά και σε ισογραμμοριακές ποσότητες. Ο ευδιάλυτος στο ύδωρ νατριοηλεκτρικός εστέρας της υδροκορτιζόνης επιτρέπει την άμεση ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων υδροκορτιζόνης εντός μικρού όγκου διαλυτικού μέσου και είναι ιδιαίτερα χρήσιμος όπου απαιτούνται ταχέως υψηλές πυκνότητες υδροκορτιζόνης στο αίμα. Μετά από την ενδοφλέβια ένεση νατριοηλεκτρικής υδροκορτιζόνης, η εκδήλωση των αποτελεσμάτων γίνεται εμφανής εντός μίας ώρας και επιμένουν για διάφορη χρονική περίοδο.

Τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν έντονες και ποικίλες μεταβολικές επιδράσεις. Επιπρόσθετα, τροποποιούν την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού σε ετερόκλητα ερεθίσματα.

Ο λόγος της δραστηριότητας της νατριοηλεκτρικής μεθυλπρεδνιζολόνης και της νατριοηλεκτρικής υδροκορτιζόνης, όπως αποδεικνύεται από τον αριθμό των ηωσινόφιλων, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι πέντε προς ένα. Αυτό συμφωνεί με τη σχετική δραστηριότητα της μεθυλπρεδνιζολόνης και της υδροκορτιζόνης σε από του στόματος χορήγηση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της υδροκορτιζόνης σε υγιείς άρρενες εθελοντές επέδειξε μη γραμμική κινητική όταν χορηγήθηκε μεμονωμένη ενδοφλέβια δόση νατριοηλεκτρικής υδροκορτιζόνης υψηλότερης από 20 mg, και οι αντίστοιχες φαρμακοκινητικές παράμετροι της υδροκορτιζόνης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Μέσες (SD) φαρμακοκινητικές παράμετροι της υδροκορτιζόνης μετά από μεμονωμένες ενδοφλέβιες δόσεις

	Υγιείς Άρρενες Ενήλικες (21-29 έτη; N = 6)			
Δόση (mg)	5	10	20	40
Συνολική Έκθεση ($AUC_{0-\infty}$; ng·h/mL)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Κάθαρση (CL; mL/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Όγκος Κατανομής σε Σταθερή Κατάσταση (V_{dss} ; L)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)
Χρόνος Ημίσειας Ζωής της Αποβολής ($t_{1/2}$; hr)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)

$AUC_{0-\infty}$ = Περιοχή κάτω από την καμπύλη από το μηδέν μέχρι το άπειρο.

Απορρόφηση

Μόνο το ελεύθερο κλάσμα των κορτικοστεροειδών είναι φαρμακολογικά ενεργό ή μεταβολίζεται. Ο μεταβολισμός πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ και σε μικρότερη έκταση στους νεφρούς. Μετά την ενδοφλέβια ένεση της νατριοηλεκτρικής υδροκορτιζόνης η εκδήλωση των αποτελεσμάτων γίνεται εμφανής εντός μίας ώρας και διαρκεί για διάφορη χρονική περίοδο. Μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων ενδοφλέβιων δόσεων νατριοηλεκτρικής υδροκορτιζόνης της τάξης των 5, 10, 20 και 40 mg σε υγιείς άρρενες εθελοντές, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις οι οποίες αποκτήθηκαν στα 10 λεπτά μετά από τη χορήγηση ήταν 312, 573, 1.095 και 1.854 ng/mL, αντίστοιχα. Η νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη απορροφάται ταχέως όταν χορηγείται ενδομυϊκά.

Κατανομή

Η υδροκορτιζόνη κατανέμεται ευρέως στους ιστούς, διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση για την υδροκορτιζόνη κυμαινόταν από περίπου 20 μέχρι 40 L (Πίνακας 2). Η υδροκορτιζόνη συνδέεται με την γλυκοπρωτεΐνη τρανσκορτίνη (δηλ., σφαιρίνη σύνδεσης με κορτικοστεροειδή) και την αλβουμίνη. Το ποσοστό δέσμευσης της υδροκορτιζόνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους είναι περίπου 92%.

Βιομετασχηματισμός

Η υδροκορτιζόνη (δηλ. κορτιζόλη) μεταβολίζεται από το 11β-HSD2 σε κορτιζόνη, και περαιτέρω σε διυδροκορτιζόνη και τετραυδροκορτιζόνη. Άλλοι μεταβολίτες περιλαμβάνουν διυδροκορτιζόλη, 5α-διυδροκορτιζόλη, τετραυδροκορτιζόλη και 5α-τετραυδροκορτιζόλη. Η κορτιζόνη μπορεί να μετατραπεί σε κορτιζόλη μέσω της τύπου 1 11β-υδροξυστεροειδούς αφυδρογονάσης (11β-HSD1).

Η υδροκορτιζόνη μεταβολίζεται επίσης από το CYP3A4 σε 6β-υδροξυκορτιζόλη (6β-OHF), και το 6β-OHF κυμαινόταν από 2,8% έως 31,7% του συνόλου των μεταβολιτών που παράγονται, επιδεικνύοντας μεγάλη ποικιλοότητα διατομικά.

Αποβολή

Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στα ούρα. Η απέκκριση της χορηγηθείσας δόσης συμπληρώνεται εντός 12 ωρών. Έτσι, εάν απαιτούνται σταθερά υψηλές πυκνότητες στο αίμα, οι ενέσεις πρέπει να γίνονται ανά 4 έως 6 ώρες. Όταν η νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη χορηγείται ενδομυϊκά, απεκκρίνεται με τον ίδιο τρόπο ο οποίος παρατηρείται μετά από ενδοφλέβια ένεση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση:

Η υδροκορτιζόνη δεν αύξησε τις επιπτώσεις όγκων σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους κατά τη διάρκεια 2ετούς μελέτης καρκινογόνου δράσης.

Μεταλλαξογόνος δράση:

Τα κορτικοστεροειδή, μία κατηγορία στεροειδών ορμονών που περιλαμβάνουν την υδροκορτιζόνη, είναι σταθερά αρνητικά στη δοκιμασία βακτηριακής μεταλλαξογόνου δράσης. Η υδροκορτιζόνη και η δεξαμεθαζόνη προκάλεσαν χρωμοσωμικές παραλλαγές σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα *in vitro* και σε ποντίκια *in vivo*. Εντούτοις, η βιολογική σχετικότητα αυτών των ευρημάτων δεν είναι ξεκάθαρη, αφού η υδροκορτιζόνη δεν αύξησε τις επιπτώσεις όγκων σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους κατά τη διάρκεια μιας 2ετούς μελέτης καρκινογόνου δράσης. Η φλουδροκορτιζόνη (9α-φλουροϋδροκορτιζόνη, δομικά παρόμοια με την υδροκορτιζόνη) ήταν αρνητική στη δοκιμασία χρωμοσωμικής παραλλαγής στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή:

Έχει καταδειχθεί ότι τα κορτικοστεροειδή μειώνουν τη γονιμότητα, όταν χορηγούνται σε αρουραίους.

Σε αρσενικούς αρουραίους χορηγήθηκε κορτικοστερόνη σε δόσεις των 0,10 και 25 mg/kg/ημέρα με υποδόρια ένεση άπαξ ημερησίως για 6 εβδομάδες και οι αρουραίοι αυτοί διασταυρώθηκαν με θηλυκά που δεν είχαν λάβει θεραπεία. Η υψηλή δόση μειώθηκε στα 20 mg/kg/ημέρα μετά την ημέρα 15. Παρατηρήθηκαν μειωμένα βύσματα συνουσίας, τα οποία μπορεί να ήταν δευτερογενή λόγω του μειωμένου βάρους του επικουρικού οργάνου. Οι αριθμοί των εμφυτεύσεων και των ζώντων εμβρύων μειώθηκαν.

Έχει καταδειχθεί ότι τα κορτικοστεροειδή είναι τερατογόνα σε πολλά είδη, όταν χορηγούνται σε δόσεις ισοδύναμες με την δόση για ανθρώπους. Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, τα γλυκοκορτικοειδή έχει καταδειχθεί ότι αυξάνουν την επίπτωση των δυσπλασιών (λυκόστομα, σκελετικές δυσπλασίες), της εμβρυϊκής θνησιμότητας (π.χ. αύξηση των αποβολών) και της καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης. Με την υδροκορτιζόνη, το λυκόστομα παρατηρήθηκε όταν η υδροκορτιζόνη χορηγήθηκε σε κυοφορούντα ποντίκια και σε ποντίκια χάμστερ κατά την διάρκεια της οργανογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

250 mg/φιαλίδιο (2 ml), κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα:

Κόνις: νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό, νάτριο φωσφορικό μονόξινο
Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα

500 mg/ φιαλίδιο (4 ml), κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα:

Κόνις: νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό, νάτριο φωσφορικό μονόξινο
Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Στις περιπτώσεις ενδοφλέβιας χορήγησης, η συμβατότητα και η σταθερότητα των μιγμάτων διαλυμάτων νατριοηλεκτρικής υδροκορτιζόνης με άλλα φάρμακα εξαρτάται από το pH του μίγματος, τη συγκέντρωση, το χρόνο, τη θερμοκρασία και την ικανότητα της υδροκορτιζόνης να διαλυτοποιηθεί. Για να αποφευχθούν προβλήματα συμβατότητας και σταθερότητας με άλλες φαρμακευτικές ουσίες συνιστάται η υδροκορτιζόνη να χορηγείται μόνη της, όπου αυτό είναι εφικτό.

6.3 Διάρκεια ζωής

250 mg/φιαλίδιο (2 ml), κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα:

3 χρόνια για το προϊόν (για τις συσκευασίες 1 και 3, βλ. παράγραφο 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη – Μεγέθη συσκευασιών)

5 χρόνια για το προϊόν (για τη συσκευασία 2 ACT-O-VIAL, βλ. παράγραφο 6.5 – Μεγέθη συσκευασιών)
Να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση με 2 ml ύδατος για ενέσιμα.

500 mg/φιαλίδιο (4 ml), κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα:

3 χρόνια για το προϊόν (για τις συσκευασίες 4 και 6)

5 χρόνια για το προϊόν (για τη συσκευασία 5 ACT-O-VIAL, βλ. παράγραφο 6.5 – Μεγέθη συσκευασιών)
Να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση με 4 ml ύδατος για ενέσιμα

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε το προϊόν πριν την ανασύσταση σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μετά την ανασύσταση και περαιτέρω αραιώση το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**Μεγέθη συσκευασιών:**

1. 1 φιαλίδιο που περιέχει 250 mg υδροκορτιζόνη και μία φύσιγγα διαλύτη με 2 ml ενέσιμου ύδατος.
2. 1 ACT-O-VIAL που περιέχει 250 mg υδροκορτιζόνη και 2 ml ενέσιμου ύδατος.
3. 1 φιαλίδιο που περιέχει 250 mg υδροκορτιζόνη.
4. 1 φιαλίδιο που περιέχει 500 mg υδροκορτιζόνη και μία φύσιγγα διαλύτη με 4 ml ενέσιμου ύδατος.
5. 1 ACT-O-VIAL που περιέχει 500 mg υδροκορτιζόνη και 4 ml ενέσιμου ύδατος.
6. 1 φιαλίδιο που περιέχει 500 mg υδροκορτιζόνη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Όταν χρειάζεται, το pH ρυθμίζεται με υδροξείδιο του νατρίου ή/και με υδροχλωρικό οξύ, ούτως ώστε το pH του ανακυσπαντος διαλύματος να είναι εντός του εύρους που καθορίζεται από την Αμερικανική Φαρμακοποιία 7 έως 8.

250 mg/φιαλίδιο (2 ml) και 500 mg/φιαλίδιο (4 ml), κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα:

Συσκευασίες 1, 3, 4 και 6: Γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα και μεταλλικό δακτύλιο σφραγισμένο με πλαστικό κάλυμμα που περιέχει λυοφιλοποιημένη σκόνη.

Συσκευασίες 1 και 4: Στη συσκευασία περιλαμβάνεται γυάλινη φύσιγγα διαλύτη που περιέχει 2 ml (τα 250 mg) ή 4 ml (τα 500 mg) ενέσιμου ύδατος.

Συσκευασίες 2 και 5: Γυάλινο φιαλίδιο δύο διαμερισμάτων. Το κατώτερο διαμέρισμα περιέχει τη λυοφιλοποιημένη σκόνη και χωρίζεται με ένα κεντρικό ελαστικό πώμα από το άνω διαμέρισμα που περιέχει 2 ml (τα 250 mg) ή 4 ml (τα 500 mg) στείρου ενέσιμου ύδατος.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Για να προετοιμασθούν τα διαλύματα για ενδοφλέβια (ή ενδομυϊκή) ένεση πρέπει πρώτα να ανασυσταθεί η νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη σύμφωνα με τις οδηγίες. Δεν συνιστάται η χρησιμοποίηση άλλων διαλυτών εκτός αυτών που περιλαμβάνονται στη συσκευασία.

Χρησιμοποιείτε αμέσως το ανασυσταμένο διάλυμα με ύδωρ για ενέσιμα και απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα.

Εάν είναι επιθυμητό, η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να χορηγηθεί με τη μορφή αραιωμένων διαλυμάτων, αναμειγνύοντας το ανασυσταμένο διάλυμα με υδατικό διάλυμα δεξτρόζης 5%, με διάλυμα φυσιολογικού ορού ή με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,45% ή 0,9% σε δεξτρόζη 5%.

Τα διαλύματα που προορίζονται για παρεντερική χρήση πρέπει να ελέγχονται οπτικά για την παρουσία σωματιδίων και για αποχρωματισμό του διαλύματος πριν από τη χορήγησή τους.

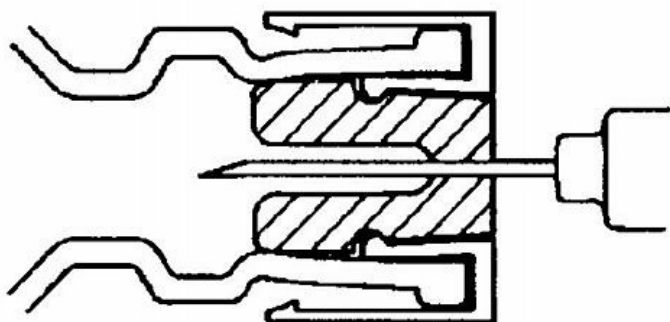
Οδηγίες χρήσης για τις συσκευασίες 1, 3, 4 και 6 (βλ. παράγραφο 6.5- Μεγέθη συσκευασιών):

1. Συνιστάται η χρήση βελόνας 21G ή μικρότερης διαμέτρου. Αναρροφήστε με τη σύριγγα το διαλύτη και προσθέστε το διαλύτη στο φιαλίδιο με την σκόνη.
2. Ανακινείτε απαλά για να ανασυσταθεί το διάλυμα.
3. Αναρροφήστε με τη σύριγγα τη δόση από το φιαλίδιο.

Οδηγίες χρήσης για τις συσκευασίες ACT-O-VIAL φιαλιδίου δύο διαμερισμάτων, συσκευασίες 2 και 5 (βλ. παράγραφο 6.5 Μεγέθη συσκευασιών):

1. Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα, Πιέστε προς τα κάτω το ελαστικό έμβολο-πώμα για να περάσει ο διαλύτης στο κατώτερο διαμέρισμα.
2. Ανακινείτε απαλά για να ανασυσταθεί το διάλυμα. Χρησιμοποιείτε το ανασυσταμένο διάλυμα μέσα σε 72 ώρες.
3. Αποστειρώστε την επιφάνεια του ελαστικού πώματος με κατάλληλο μικροβιοκτόνο διάλυμα.
5. Συνιστάται η χρήση βελόνας 21G ή μικρότερης διαμέτρου. Εισάγετε τη βελόνα κάθετα στο κέντρο του πώματος μέχρι να είναι μόλις εμφανής η κορυφή της. Αναποδογυρίστε το φιαλίδιο και αναρροφήστε με τη σύριγγα τη δόση.

Σχήμα 1. ACT-O-VIAL σύστημα



7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Λ. Μεσογείων 243,
15451 Ν. Ψυχικό, Αθήνα
Τηλ.: 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

250 mg/φιαλίδιο: 40397/07/19-5-2008
500 mg/φιαλίδιο: 40395/07/19-5-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

250 mg/φιαλίδιο: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιουλίου 1969
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Μαΐου 2008
500 mg/φιαλίδιο: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιουλίου 1969
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/2022