

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hydrocortisone PHARMLINE, 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 133,7 mg hydrokortyzonu sodu bursztynianu, co odpowiada 100 mg hydrokortyzonu (50 mg/mL po rozpuszczeniu zgodnie z zaleceniami).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 9,46 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie zastępcze w pierwotnej niedoczynności nadnerczy (choroba Addisona i zespół nadnerczowo-płciowy) oraz wtórnej niedoczynności nadnerczy (spowodowanej niedoczynnością przysadki). W pierwszym przypadku produkt leczniczy należy podawać w skojarzeniu z mineralokortykoidem.
- W przypadku następujących wskazań hydrokortyzon lub kortyzon nie są lekami pierwszego wyboru, ale mogą być stosowane jako krótkotrwała terapia uderzeniowa:
 - w przypadku ciężkich zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP);
 - w stanie astmatycznym;
 - jako adiuwant w przypadku ciężkich reakcjach anafilaktycznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Hydrocortisone PHARMLINE może być podawany we wstrzyknięciu dożylnym, domięśniowym lub w infuzji dożylniej. Preferowanym sposobem początkowego podania w nagłych przypadkach jest wstrzyknięcie dożylne. Po początkowej interwencji w nagłym przypadku należy rozważyć zastosowanie dłużej działającej postaci do wstrzyknięć lub postaci doustnej. Czas trwania wlewu zależy od dawki; może wynosić od 30 sekund (na przykład 100 mg) do 10 minut (na przykład 500 mg lub więcej).

Zasadniczo leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów należy kontynuować do momentu ustabilizowania się stanu pacjenta (zwykle nie dłużej niż 48 do 72 godzin).

Mimo że działania niepożądane związane z krótkotrwałym leczeniem dużymi dawkami kortykoidów występują niezbyt często, mogą pojawić się wrzody trawienne. Wskazane może być profilaktyczne leczenie lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy.

Gdy leczenie hydrokortyzonem po upływie 48 do 72 godzin musi być kontynuowane, może wystąpić hipernatremia, dlatego lepsze może być zastąpienie Hydrocortisone PHARMLINE kortykosteroidem

takim jak sól sodowa bursztynianu metyloprednizolonu, po której występuje niewielkie zatrzymywanie sodu w organizmie lub nie występuje ono wcale.

Początkowa dawka produktu leczniczego Hydrocortisone PHARMLINE wynosi od 100 mg do 500 mg lub więcej, w zależności od nasilenia schorzenia. Dawkę tę można powtarzać w odstępach co 2, 4 lub 6 godzin w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Terapia kortykosteroidami jest uzupełnieniem terapii konwencjonalnej, jednak nie może jej zastępować.

Hydrokortyzon może mieć silniejsze działanie u pacjentów z chorobą wątroby (patrz punkt 4.4) i w związku z tym może być wskazane zmniejszenie dawki.

Dzieci i młodzież

Dawka produktu leczniczego Hydrocortisone PHARMLINE w przypadku dzieci i młodzieży jest ustalana bardziej na podstawie ciężkości schorzenia i reakcji pacjenta niż wieku lub masy ciała. U tych pacjentów dawka może być zmniejszona, ale nie powinna być mniejsza niż 25 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

Przygotowanie roztworu

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre zakażenia: zakażenia wirusowe i ogólnoustrojowe zakażenia grzybicze (zakażenia bakteryjne: patrz punkt 4.4).
- Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy.
- Zakażenia pasożytami tropikalnymi.
- Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w dawkach immunosupresyjnych (patrz także punkt 4.4).
- Podanie dokanałowe.
- Podanie zewnątrzoponowe.

Ogólne przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania ogólnoustrojowej terapii glikokortykoidami mają również zastosowanie do Hydrocortisone PHARMLINE.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Należy stosować najmniejszą możliwą dawkę kortykosteroidów w celu kontrolowania leczonego stanu i jeśli możliwe jest zmniejszenie dawki, powinno być ono stopniowe.

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

Działanie immunosupresyjne/zwiększona podatność na zakażenia

Glikokortykoidy mogą zwiększać podatność na zakażenia, maskować jego określone objawy, a podczas ich stosowania mogą wystąpić nowe zakażenia. Zawsze, gdy jest to możliwe, należy w pierwszej kolejności ustalić patogen(y) odpowiedzialne za zakażenia bakteryjne. Zakażenia należy wyleczyć przed rozpoczęciem stosowania glikokortykoidów. Pod wpływem działania glikokortykoidów odporność może się zmniejszyć, może być również utrudniona ocena lokalizacji zakażenia.

Zakażenia wywołane przez wszystkie rodzaje patogenów, w tym wirusy, bakterie, grzyby, pierwotniaki i robaki, mogą być związane ze stosowaniem glikokortykoidów w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, które mają wpływ na odporność komórkową i humoralną oraz na funkcjonowanie neutrofili. Zakażenia te mogą mieć łagodny przebieg, ale mogą być czasem również ciężkie lub nawet śmiertelne. Częstość występowania powikłań wynikających z zakażenia wzrasta podczas leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów.

Szczepienie żywymi lub atenuowanymi wirusami jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w dawkach immunosupresyjnych (patrz także punkt 4.4). Szczepionki zabite lub inaktywowane można podawać u tych pacjentów, jednakże uzyskana odpowiedź może być zmniejszona. Szczepienia żywymi lub atenuowanymi wirusami nie są przeciwwskazane u pacjentów stosujących nie-immunosupresyjne dawki glikokortykoidów.

Zastosowanie bursztynianu sodowego hydrokortyzonu w aktywnej gruźlicy powinno być ograniczone do przypadków piorunującej lub rozsianej gruźlicy, w której kortykosteroid podaje się w połączeniu z odpowiednim lekiem przeciwgruźliczym. Jeśli u pacjentów z utajoną gruźlicą lub reaktywnością tuberkulinową wskazane jest stosowanie kortykosteroidów, konieczna jest ścisła obserwacja, ponieważ możliwa jest reaktywacja choroby. Podczas długotrwałej terapii kortykosteroidami, pacjenci ci powinni być leczeni chemoprophylaktycznie.

U pacjentów leczonych kortykosteroidami zgłaszano występowanie mięsaka Kaposiego. Zakończenie leczenia może prowadzić do remisji klinicznej.

Publikacje dotyczące stosowania kortykosteroidów we wstrząsie septycznym wykazują zarówno korzystne, jak i niekorzystne skutki. Rutynowe stosowanie w przypadku wstrząsu septycznego nie jest zalecane. Niemniej jednak ostatnie badania sugerują, że dodatkowe leczenie kortykosteroidami może być korzystne u pacjentów ze wstrząsem septycznym z niewydolnością nadnerczy. W szczególności przedłużone podawanie (5-11 dni) małej dawki kortykosteroidów może zmniejszyć śmiertelność, szczególnie u pacjentów ze wstrząsem septycznym spowodowanym stosowaniem leków wazopresyjnych.

Wpływ na układ odpornościowy

Mogą wystąpić reakcje alergiczne. Ponieważ u pacjentów leczonych pozajelitowo kortykosteroidami wystąpiły rzadkie przypadki reakcji skórnych oraz reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne, należy zastosować odpowiednie środki ostrożności przed podaniem produktu leczniczego, zwłaszcza jeśli u pacjenta występuje alergia na leki w wywiadzie.

Wpływ na układ hormonalny

U pacjentów narażonych na nadmierny stres podczas terapii kortykosteroidami (operacja, uraz, zakażenie), wskazane jest zwiększenie dawki szybko działających kortykoidów przed, w trakcie i po sytuacji stresowej. Pacjenci narażeni na silny stres po leczeniu glikokortykoidami powinni być bardzo uważnie monitorowani pod kątem objawów niewydolności kory nadnerczy.

Długotrwałe podawanie farmakologicznych dawek kortykosteroidów może prowadzić do zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza lub osi podwzgórze-przysadka (wtórna niewydolność kory nadnerczy). Zakres i czas trwania niewydolności kory nadnerczy jest różny u różnych pacjentów i zależy od dawki, częstości, czasu podawania i czasu trwania leczenia glikokortykoidami. U pacjentów z wtórną niewydolnością kory nadnerczy nagłe przerwanie leczenia glikokortykoidami może spowodować ostrą niewydolność kory nadnerczy (przełom Addisona), który może zakończyć się zgonem. U tych pacjentów leczenie należy przerwać poprzez stopniowe zmniejszanie dawki. Ten rodzaj względnej niewydolności może utrzymywać się przez wiele miesięcy po zakończeniu leczenia. W związku z tym terapię hormonalną należy wznowić w przypadku wystąpienia każdej sytuacji stresowej w tym okresie.

Zespół odstawienia steroidów, w którym niewydolność kory nadnerczy wydaje się nie odgrywać roli, może również wystąpić po nagłym przerwaniu leczenia glikokortykoidami. Objawami tego zespołu są: anoreksja, nudności, wymioty, letarg, ból głowy, gorączka, ból stawów, łuszczenie się

skóry, ból mięśni, utrata masy ciała i (lub) niedociśnienie tętnicze.

Glikokortykoidy mogą powodować lub zaostrzać zespół Cushinga, dlatego należy unikać glikokortykoidów u pacjentów z chorobą Cushinga.

Kortykosteroidy mają zwiększone działanie u pacjentów z niedoczynnością tarczycy. Rozpoczęcie leczenia zastępczego hormonem tarczycy u pacjentów z nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy powinno być monitorowane w trakcie leczenia kortykosteroidami.

Odżywianie i metabolizm

Kortykosteroidy, w tym hydrokortyzon, mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi, zaostrzać istniejącą wcześniej cukrzycę i zwiększać ryzyko cukrzycy u pacjentów leczonych długotrwale kortykosteroidami.

Wpływ na psychikę

Podczas leczenia glikokortykoidami mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, od euforii, bezsenności, niestabilnego nastroju, zmienionej osobowości i ciężkiej depresji, aż po wyraźne objawy psychotyczne. Istniejąca niestabilność emocjonalna i tendencje psychotyczne mogą również zaostrzyć się przez glikokortykoidy. Stosowanie ogólnoustrojowych steroidów może powodować potencjalnie ciężkie psychiczne działania niepożądane. Zazwyczaj objawy pojawiają się w ciągu kilku dni lub tygodni po rozpoczęciu leczenia. Większość działań niepożądanych ustępuje po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu; jednak konieczne może być specjalne leczenie.

Po zaprzestaniu leczenia kortykosteroidami zgłaszano skutki psychologiczne, których częstość nie jest znana. Pacjentów lub opiekunów należy zachęcać do szukania pomocy medycznej, jeśli u pacjenta wystąpią objawy psychiczne, szczególnie w przypadku podejrzenia depresji lub myśli samobójczych. Pacjenci lub opiekunowie powinni być świadomi możliwych zaburzeń psychicznych, które mogą wystąpić podczas lub bezpośrednio po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia steroidami ogólnoustrojowymi.

Wpływ na układ nerwowy

Kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stanami obejmującymi drgawki.

Kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z miastenią (patrz także punkt dotyczący miopatii „Wpływ na układ mięśniowo-szkieletowy”).

Zgłaszano ciężkie zdarzenia medyczne spowodowane dokanałowymi lub zewnątrzoponowymi drogami podawania (patrz punkt 4.8).

U pacjentów przyjmujących kortykosteroidy zgłaszano tłuszczakowatość nadtwardówkową, zwykle podczas długotrwałego stosowania w dużych dawkach.

Wpływ na wzrok

Ze względu na ryzyko perforacji rogówki, w przypadku opryszczki ocznej, glikokortykoidy należy stosować ostrożnie. Zaleca się regularną kontrolę okulistyczną.

Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może powodować zaćmę podtorebkową tylną, a także zaćmę jądrową (szczególnie u dzieci), wytrzeszcz lub podwyższone ciśnienie śródgałkowe, co może prowadzić do jaskry z możliwym uszkodzeniem nerwów wzrokowych. U pacjentów otrzymujących glikokortykoidy można również przyspieszyć rozwój wtórnych zakażeń grzybiczych i wirusowych oka.

Po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów mogą być zgłaszane zaburzenia widzenia. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy, takie jak niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu oceny możliwych przyczyn, w tym zaćmy, jaskry lub rzadkich chorób, takich jak centralna retinopatia surowicza (CSR) zgłaszana po zastosowaniu ogólnoustrojowych i miejscowych kortykosteroidów. Centralna retinopatia surowicza

może powodować odwarstwienie siatkówki.

Wpływ na serce

Ze względu na skutki uboczne kortykoidów na układ sercowo-naczyniowy, takie jak dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze, u leczonych pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego istnieje zwiększone ryzyko dodatkowych działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego w przypadku dużych dawek i długotrwałego stosowania.

Zalecane są dodatkowe kontrole u pacjentów wysokiego ryzyka.

W przypadkach zastoinowej niewydolności serca kortykosteroidy ogólnoustrojowe należy stosować ostrożnie i tylko wtedy, gdy jest to absolutnie konieczne.

Wpływ na naczynia krwionośne

Podczas stosowania kortykosteroidów zgłaszano przypadki zakrzepicy, w tym żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (patrz punkt 4.8). W związku z tym kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi lub predysponowanych do nich.

Steroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wpływ na przewód pokarmowy

Wysokie dawki kortykosteroidów mogą powodować ostre zapalenie trzustki.

Terapia glikokortykoidami może maskować objawy wrzodu (trawiennego), umożliwiając perforacje lub krwawienie bez znaczącego bólu. Terapia glikokortykoidami może maskować zapalenie otrzewnej lub inne objawy związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, takimi jak perforacja, niedrożność lub zapalenie trzustki. W połączeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) zwiększa się ryzyko wystąpienia wrzodów żołądkowo-jelitowych.

W przypadku niespecyficznego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego glikokortykoidy należy stosować ostrożnie, jeśli istnieje możliwość wystąpienia perforacji, ropnia lub innej infekcji ropnej. Zaleca się także ostrożność w przypadku zapalenia uchyłka, niedawnego zespolenia jelitowego lub czynnego lub utajonego wrzodu trawiennego.

Wpływ na wątrobę

Hydrokortyzon może mieć nasilone działanie u pacjentów z chorobami wątroby, ponieważ u tych pacjentów metabolizm i wydalanie hydrokortyzonu jest znacznie zmniejszone. Należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Wpływ na układ mięśniowo-szkieletowy

Zgłaszano ostre miopatie po zastosowaniu dużej dawki glikokortykoidów, zwykle u pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (np. miastenia) lub u pacjentów leczonych jednocześnie cholinolitykami, takimi jak blokery nerwowo-mięśniowe (np. pankuronium). Jest to uogólniona miopatia, która może obejmować mięśnie oka i mięśnie oddechowe i może prowadzić do porażenia czterokończynowego. Może wystąpić wzrost stężenia kinazy kreatynowej. Poprawa kliniczna lub wyzdrowienie po zaprzestaniu stosowania kortykosteroidów może trwać od kilku tygodni do kilku lat.

Osteoporoza jest częstym, ale rzadko rozpoznawanym działaniem niepożądanym związanym z długotrwałym stosowaniem dużych dawek glikokortykoidów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek.

Badania diagnostyczne

Należy zachować ostrożność podczas podawania hydrokortyzonu pacjentom z niewydolnością serca ze względu na działanie mineralokortykoidowe hydrokortyzonu. Hydrokortyzon może prowadzić do

wzrostu ciśnienia krwi, zatrzymywania wody i soli oraz zwiększenia wydalania potasu. Może być konieczne ograniczenie spożycia soli i suplementacja potasu. Wszystkie glikokortykoidy zwiększają wydalanie wapnia.

Urazy, zatrucia i powikłania zabiegowe

Ogólnoustrojowe kortykosteroidy nie są wskazane i dlatego nie powinny być stosowane w leczeniu urazowego uszkodzenia mózgu lub udaru mózgu, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby przyniosły korzyści, a nawet mogą być szkodliwe. W przypadku urazowego uszkodzenia mózgu wieloośrodkowe badanie wykazało zwiększoną śmiertelność po 2 tygodniach i 6 miesiącach od wystąpienia urazu u pacjentów leczonych metyloprednizolonu sodu bursztynianem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Związek przyczynowy z leczeniem metyloprednizolonu sodu bursztynianem nie został ustalony.

Inne

Oczekuje się, że jednoczesne leczenie inhibitorami CYP3A, w tym lekami zawierającymi kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać takiego połączenia, chyba, że korzyści przewyższają zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów, w takim przypadku należy monitorować pacjentów pod kątem ogólnoustrojowych działań niepożądanych ze strony kortykosteroidów.

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

Dzieci i młodzież

Kortykosteroidy powodują opóźnienie wzrostu w okresie niemowlęcym, dziecięcym i dojrzewania; może to być nieodwracalne. Wzrost i rozwój niemowląt lub małych dzieci i dzieci otrzymujących długotrwałe leczenie kortykosteroidami powinny być ściśle monitorowane. U dzieci poddawanych długotrwałemu leczeniu glikokortykoidami w dobowych dawkach podzielonych może dochodzić do zahamowania wzrostu. Stosowanie w takim schemacie jest uzasadnione tylko w przypadku bardzo poważnych wskazań.

Długotrwałe leczone kortykosteroidami niemowlęta i dzieci są dodatkowo narażone na wzrost ciśnienia śródczaszkowego. Duże dawki kortykosteroidów mogą powodować zapalenie trzustki u dzieci.

Po podaniu hydrokortyzonu wcześniakom notowano przypadki kardiomiopatii przerostowej, dlatego należy przeprowadzić odpowiednią ocenę diagnostyczną oraz kontrolować czynność serca i obraz mięśnia sercowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Hydrokortyzon jest metabolizowany przez dehydrogenazę 11 β -hydroksysteroidowe typu 2 (11 β -HSD2) i enzym 3A4 cytochromu P450 (CYP) (patrz punkt 5.2).

INHIBITORY CYP3A4 - Mogą zmniejszać klirens wątrobowy i zwiększać stężenie hydrokortyzonu w osoczu. W przypadku jednoczesnego podawania inhibitora CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny i soku grejpfrutowego) konieczne może być zmniejszenie dawki hydrokortyzonu w celu uniknięcia toksyczności steroidów.

INDUKTORY CYP3A4 - Mogą zwiększać klirens wątrobowy i zmniejszać stężenie hydrokortyzonu w osoczu. Przy równoczesnym podawaniu induktora CYP3A4 (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenobarbitalu i fenytoiny) może być konieczne zwiększenie dawki hydrokortyzonu w celu osiągnięcia pożądanej reakcji.

SUBSTRATY CYP3A4 - Jednoczesne podawanie innego substratu CYP3A4 może wpływać na

klirens wątrobowy hydrokortyzonu, co może wymagać odpowiednich zmian dawkowania. Istnieje możliwość, że wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem któregośkolwiek z leków osobno będzie bardziej prawdopodobne przy ich jednoczesnym podawaniu.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE NIESPOWODOWANE CYP3A4 - w Tabeli 1 poniżej opisano inne interakcje i działania niepożądane występujące w przypadku hydrokortyzonu.

W Tabeli 1 przedstawiono najczęstsze i (lub) istotne klinicznie interakcje lub działania niepożądane związane z hydrokortyzonem.

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

Klasa lub typ leku - LEK lub SUBSTANCJA	Interakcja/działanie niepożądane
Lek przeciwbakteryjny - IZONIAZYD	INHIBITOR CYP3A4
Antybiotyk, lek przeciwgruźliczy - RYFAMPICYNA	INDUKTOR CYP3A4
Antykoagulanty (doustne)	Wpływ kortykosteroidów na doustne leki przeciwzakrzepowe jest zróżnicowany. Istnieją doniesienia o zwiększonej i zmniejszonej aktywności leków przeciwzakrzepowych przyjmowanych jednocześnie z kortykosteroidami. Dlatego też, aby utrzymać pożądaną aktywność przeciwzakrzepową, należy monitorować wskaźniki krzepnięcia.
Leki przeciwdrgawkowe - KARBAMAZEPINA	INDUKTOR CYP3A4 (i SUBSTRAT)
Leki przeciwdrgawkowe - FENOBARBITAL - FENYTOINA	INDUKTORY CYP3A4
Leki antycholinergiczne - BLOKERY MIĘŚNIOWO- NERWOWE	Kortykosteroidy mogą wpływać na działanie leków antycholinergicznych. 1) Zgłaszano przypadki ostrej miopatii podczas jednoczesnego stosowania dużych dawek kortykosteroidów i leków antycholinergicznych, takich jak blokery nerwowo-mięśniowe (patrz punkt 4.4). 2) U pacjentów przyjmujących kortykosteroidy odnotowano antagonistyczne działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe pankuronium i wekuronium. Można spodziewać się tej interakcji w przypadku wszystkich konkurencyjnych blokerów nerwowo-mięśniowych.
Antycholinesterazy	Steroidy mogą zmniejszać działanie antycholinesteraz w miastennii.
Leki przeciwcukrzycowe	Ponieważ kortykosteroidy mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi, może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Leki przeciwwymiotne - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBITORY CYP3A4 (i SUBSTRATY)
Leki przeciwgrzybicze - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL	INHIBITORY CYP3A4 (i SUBSTRATY)
Leki przeciwwirusowe - INHIBITORY PROTEAZY HIV	INHIBITORY CYP3A4 (i SUBSTRATY) 1) Inhibitory proteazy, takie jak indynawir i rytonawir, mogą zwiększać stężenie kortykosteroidów w osoczu. 2) Kortykosteroidy mogą indukować metabolizm inhibitorów proteazy HIV, powodując zmniejszenie stężenia w osoczu.
Lek zwiększający działanie farmakokinetyczne - KOBICYSTAT	INHIBITORY CYP3A4
Inhibitory aromatazy - AMINOGLUTETYMID	Zahamowanie czynności nadnerczy wywołane przez aminoglutetymid może zaostrzyć zmiany hormonalne spowodowane długotrwałym leczeniem glikokortykoidami.
Bloker kanału wapniowego - DILTIAZEM	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRAT)
Glikozydy nasercowe - DIGOKSYNA	Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów z glikozydami nasercowymi może zwiększać ryzyko arytmii lub toksyczności naparstnicy związanej z hipokaliemią. U wszystkich pacjentów przyjmujących te leki jednocześnie należy ściśle monitorować stężenie elektrolitów w surowicy, zwłaszcza stężenie potasu.
Estrogeny (w tym doustne leki antykoncepcyjne zawierające estrogeny)	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRAT) Estrogeny mogą nasilać działanie hydrokortyzonu, zwiększając stężenie transkortyny, a tym samym zmniejszając ilość hydrokortyzonu dostępnego do metabolizmu. Dostosowanie dawki hydrokortyzonu może być konieczne, jeśli estrogeny są dodawane do stabilnego schematu dawkowania lub z niego usuwane.
SOK GREJPFRUTOWY	INHIBITOR CYP3A4
Leki immunosupresyjne - CYKLOSPORYNA	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRAT) Jednoczesne stosowanie może prowadzić do zwiększonej aktywności zarówno cyklosporyny, jak i kortykosteroidów. Podczas jednoczesnego stosowania zgłaszano drgawki.
Leki immunosupresyjne - CYKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS	SUBSTRATY CYP3A4
Antybiotyki makrolidowe - KLARYTROMYCYNA - ERYTROMYCYNA	INHIBITORY CYP3A4 (i SUBSTRATY)

Antybiotyki makrolidowe - TROLEANDOMYCYNA	CYP3A4 INHIBITOR
NLPZ - aspiryna (kwas acetylosalicylowy) w dużych dawkach	1) Możliwe jest zwiększenie częstości krwawień i owrzodzeń przewodu pokarmowego przy jednoczesnym podawaniu kortykosteroidów i NLPZ. 2) Kortykosteroidy mogą zwiększać klirens dużych dawek aspiryny, co może prowadzić do obniżenia poziomów salicylanu w osoczu. Przerwanie leczenia kortykosteroidami może prowadzić do zwiększenia stężenia salicylanów w osoczu i zwiększonego ryzyka toksyczności salicylanów.
Leki obniżające stężenie potasu	Podczas jednoczesnego podawania kortykosteroidów i leków obniżających stężenie potasu (takich jak leki moczopędne), należy uważnie obserwować pacjentów pod kątem rozwoju hipokaliemii. Istnieje również zwiększone ryzyko hipokaliemii przy jednoczesnym stosowaniu kortykosteroidów i amfoterycyny B, ksantyn lub agonistów receptorów beta-2. Istnieją doniesienia, że po jednoczesnym zastosowaniu amfoterycyny B i hydrokortyzonu nastąpiło powiększenie serca i zastoinowa niewydolność serca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania hydrokortyzonu u kobiet w ciąży. W doświadczeniach na zwierzętach zaobserwowano teratogenność w postaci rozszczepu podniebienia. Szczególną wrażliwość na wystąpienie tej deformacji stwierdzono u myszy. Jednak znaczenie tych danych w przypadku przebiegu ciąży u ludzi jest ograniczone. Hydrocortisone PHARMLINE może być stosowany w przypadku bezwzględnego wskazania. Należy w jak największym stopniu unikać długotrwałego stosowania dużych dawek, biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia niewydolności kory nadnerczy u noworodków.

Karmienie piersią

Kortykosteroidy przenikają do mleka kobiet karmiących piersią, dlatego Hydrocortisone PHARMLINE powinien być stosowany podczas karmienia piersią tylko po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka zarówno dla matki, jak i dziecka.

Płodność

Brak dowodów na to, że kortykosteroidy wpływają niekorzystnie na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy wziąć pod uwagę możliwe działania niepożądane tego produktu leczniczego, takie jak zaburzenia widzenia, osłabienie mięśni, zmiany nastroju (euforia i depresja) oraz drgawki, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zgłoszono następujące działania niepożądane przy przeciwwskazanych drogach podania: podanie dokanałowe lub zewnątrzoponowe: zapalenie pajęczynówki, czynnościowa choroba przewodu pokarmowego, zaburzenia pęcherza, ból głowy, zapalenie opon mózgowych, niedowład kończyn dolnych lub paraliż, drgawki, zaburzenia czucia. Częstość występowania tych działań niepożądanych jest nieznana.

Poniższej wymienione działania niepożądane obserwowano podczas pozajelitowego podawania

kortykosteroidów. Ich włączenie do poniższego wykazu nie oznacza, że te konkretne działania niepożądane zaobserwowano podczas stosowania hydrokortyzonu. Częstości wymienionych poniżej działań niepożądanych nie można ustalić na podstawie dostępnych danych i podano ją w tabeli jako częstość nieznana.

Leczenie glikokortykoidami, nawet w małych dawkach, może powodować następujące działania niepożądane:

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych	
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zakażenie oportunistyczne, maskowanie zakażenia, zakażenie (indukcja zakażenia, w tym reaktywacja gruźlicy)
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	Mięsak Kaposiego, przełom związany z guzem chromochłonnym
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Leukocytoza
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Reakcje nadwrażliwości, reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	Zespół Cushinga, zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zespół odstawienia steroidów
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Kwasica metaboliczna, zatrzymanie sodu, zatrzymanie płynów, zasadowica hipokaliemiczna, dyslipidemia, zmniejszona tolerancja glukozy, zwiększone zapotrzebowanie na insulinę (lub doustne leki zmniejszające stężenie cukru we krwi u pacjentów z cukrzycą), tłuszczakowatość, zwiększenie apetytu
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Zaburzenia afektywne (w tym depresja, euforyczny nastrój, chwiejność emocjonalna, uzależnienie od narkotyków, myśli samobójcze), zaburzenia psychotyczne (w tym mania, urojenia, omamy i schizofrenia), zaburzenia psychiczne, zmiana osobowości, stan splątania, lęk, wahania nastroju, zaburzenia zachowania, bezsenność, drażliwość, zaostrenie wcześniejszych zachowań psychotycznych
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Tłuszczakowatość zewnątrzoponowa, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, drgawki, amnezja, zaburzenia poznawcze, zawroty głowy, ból głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	Chorioretinopatia, zaćma, jaskra, wytrzeszcz, niewyraźne widzenie (patrz także punkt 4.4)
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Zawroty głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	Zastoinowa niewydolność serca (u pacjentów podatnych), kardiomiopatia przerostowa u wcześniaków
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Zakrzepica, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Zator płucny, czkawka
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Wrzody trawienne (z możliwością perforacji i krwawienia), perforacja jelita, krwawienie z żołądka, zapalenie trzustki, zapalenie przełyku, wzdęcie brzucha, ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy, nadmierne owłosienie, wybroczyny, krwiaki, atrofia skóry, rumień, nadmierna potliwość, rozstępy, wysypka, świąd, pokrzywka, trądzik
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Oslabienie mięśni, ból mięśni, miopatia, atrofia mięśni, osteoporoza, martwica kości, złamania patologiczne, artropatia neuropatyczna, ból stawów, spowolnienie wzrostu, złamania kompresyjne kręgosłupa, zerwanie ścięgna
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieregularne miesiączkowanie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zaburzenia gojenia ran, obrzęk obwodowy, zmęczenie, złe samopoczucie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, zaburzenia tolerancji węglowodanów, zmniejszone stężenie potasu we krwi, zwiększone stężenie wapnia w moczu, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zahamowanie reakcji na testy skórne, zwiększenie masy ciała

Dzieci i młodzież

Zakażenia, o cięższym przebiegu, a nawet śmiertelne, po jednoczesnym stosowaniu glikokortykoidów (np. ospa wietrzna lub odra), występują częściej u dzieci niż u osób dorosłych.

Długotrwałe leczenie glikokortykoidami może zahamować wzrost (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak klinicznych objawów ostrego przedawkowania kortykosteroidów.

Powtarzające się częste dawki (codziennie lub kilka razy w tygodniu) przez długi czas mogą powodować zespół Cushinga.

W przypadku przedawkowania nie jest dostępne żadne specyficzne antidotum, należy zastosować leczenie wspomagające i objawowe.

Hydrokortyzon można usuwać za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Glikokortykoidy, kod ATC: H02AB09

Glikokortykoidy, występujące naturalnie i syntetyczne, są steroidami kory nadnerczy. Naturalnie występujące glikokortykoidy (hydrokortyzon i kortyzon), wykazują również zdolność zatrzymywania soli i są stosowane jako terapia zastępcza w stanach niedoboru kory nadnerczy.

Bursztynian sodowy hydrokortyzonu wykazuje takie samo działanie metaboliczne i przeciwzapalne jak hydrokortyzon. Gdy są podawane pozajelitowo i w równomolowych ilościach, obie substancje są równoważne pod względem aktywności biologicznej. Wysoce rozpuszczalny w wodzie ester bursztynianu sodowego hydrokortyzonu umożliwia bezpośrednie dożylnie podawanie dużych dawek hydrokortyzonu w małej objętości rozpuszczalnika i jest szczególnie użyteczny, gdy jest wymagane szybkie uzyskanie wysokiego stężenia hydrokortyzonu we krwi. Po dożylnym wstrzyknięciu bursztynianu sodowego hydrokortyzonu widoczne działanie pojawia się w ciągu godziny i utrzymuje się przez różny okres.

Względna siła działania metyloprednizolonu sodu bursztynian i bursztynianu sodowego hydrokortyzonu, na którą wskazuje obniżenie liczby eozynofili, wynosi 5:1 po podaniu dożylnym. Jest to zgodne ze względną siłą działania doustnego metyloprednizolonu i hydrokortyzonu.

Tabela 2. Względne moce i równoważne dawki konwencjonalnych kortykosteroidów

Kortykosteroid	Względne działanie przeciwzapalne	Względne działanie mineralokortykoidowe	Równoważna dawka (mg)	Okres półtrwania w osoczu (minuty)
Kortyzon	0,8	0,8	25	30
Hydrokortyzon	1,0	1,0	20	90
Prednizon	4,0	0,8	5	60
Prednizolon	4,0	0,8	5	200
Triamcynolon	5,0	0,0	4,0	300
Metyloprednizolon	5,0	0,0	4,0	180
Betametazon	25,0	0,0	0,75	100-300
Deksametazon	25-30	0,0	0,75	100-300
Fludrokortyzon	10	125	-	200

Glikokortykoidy dyfundują przez błony komórkowe i tworzą kompleksy ze specyficznymi receptorami cytoplazmatycznymi. Kompleksy te następnie penetrują jądro komórkowe, wiążą się z DNA (chromatiną) i stymulują transkrypcję informacyjnego RNA, a następnie syntezę białek różnych enzymów, które ostatecznie są odpowiedzialne za działania obserwowane po ogólnoustrojowym zastosowaniu glikokortykoidów.

Glikokortykoidy wywołują znaczne i zróżnicowane działanie metaboliczne. Ponadto modyfikują odpowiedź immunologiczną organizmu na różne bodźce.

Maksymalna aktywność farmakologiczna glikokortykoidów jest osiągana później niż maksymalne stężenie w surowicy. To wydaje się wskazywać, że większość skutków działania tych leków nie jest spowodowana bezpośrednim działaniem leku, ale zmianą aktywności enzymu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka hydrokortyzonu u zdrowych mężczyzn wykazała kinetykę nieliniową, po podaniu pojedynczej dawki bursztynianu sodowego hydrokortyzonu większej niż 20 mg dożylnie, a odpowiednie parametry farmakokinetyczne hydrokortyzonu podano w Tabeli 3.

Tabela 3. Średnie (odchylenie standardowe) parametry farmakokinetyczne hydrokortyzonu po pojedynczych dawkach dożylnych

	Zdrowi dorośli mężczyźni (w wieku 21–29 lat; N = 6)			
Dawka (mg)	5	10	20	40
Całkowita ekspozycja ($AUC_{0-\infty}$); ng · h/mL)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Klirens (CL; mL/minutę/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{dss} ; L)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)
Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$; h)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Hydrokortyzon jest w znacznym stopniu dystrybuowany w tkankach, przenika przez barierę krew-mózg i przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Objętość dystrybucji hydrokortyzonu w stanie stacjonarnym wynosiła od około 20 do 40 L (Tabela 3). Hydrokortyzon wiąże się z transkortyną glikoproteinową (tj. globuliną wiążącą kortykosteroidy) i albuminą. Wiązanie hydrokortyzonu z białkami osocza u ludzi wynosi około 92%.

Metabolizm

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

Eliminacja

Wydalenie podanej dawki następuje prawie całkowicie w ciągu 12 godzin. Po podaniu domięśniowym bursztynian sodowy hydrokortyzonu jest wydalany według wzoru podobnego do obserwowanego po wstrzyknięciu dożylnym.

Specjalna grupa pacjentów

Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dane literaturowe potwierdzają, że hydrokortyzon ma zwiększone działanie u pacjentów z chorobami wątroby, ponieważ metabolizm i eliminacja hydrokortyzonu u tych pacjentów jest znacznie zmniejszona. Należy rozważyć zmniejszenie dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenesa/rakotwórczość

Hydrokortyzon daje ujemny wynik w teście mutagenności bakteryjnej. Hydrokortyzon wywoływał aberracje chromosomowe w ludzkich limfocytach *in vitro* i u myszy *in vivo*. Jednak biologiczne znaczenie tych wyników jest niejasne, ponieważ hydrokortyzon nie zwiększył częstości występowania nowotworów w dwuletnim badaniu rakotwórczości.

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

Wykazano, że kortykosteroidy po podaniu szczurom zmniejszają płodność.

Wykazano, że kortykosteroidy mają działanie teratogenne u wielu gatunków zwierząt, gdy są podawane w dawkach równoważnych dawkom dla ludzi. W badaniach reprodukcji zwierząt wykazano, że glikokortykoidy zwiększają częstość występowania wad rozwojowych (rozszczep podniebienia, wady szkieletowe), śmiertelności zarodka i płodu oraz wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu. W przypadku podawania hydrokortyzonu ciężarnym myszom i chomikom obserwowano rozszczep podniebienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek do rekonstytucji:

Sodu diwodorofosforan dwuwodny

Sodu diwodorofosforan bezwodny

Sodu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka:

2 lata

Po rekonstrukcji i rozcieńczeniu:

Nie badano stabilności roztworu po rekonstytucji z 2 mL jałowej wody do wstrzykiwań. W związku z tym roztwór po rekonstytucji należy zużyć natychmiast.

Po rekonstytucji, a następnie rozcieńczeniu w 100 mL i 1000 mL roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9%, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność podczas stosowania przez 4 godziny w temperaturze 25°C.

Po rekonstytucji, a następnie rozcieńczeniu 100 mL i 1000 mL roztworu glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 5%, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność podczas stosowania przez 4 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i zabezpieczona białą plastikową nakładką z aluminiowym wieczkiem typu flip-off.

Tekturowe pudełko zawiera 1 lub 10 fiolek. Fiolka lub 2 tacki ochronne z PVC pokrytego folią PET/PE z 5 fiolkami każda wraz z ulotką pakowane w tekturowe pudełko.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowanie roztworów

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem ocenić wizualnie na obecność cząstek i zmianę barwy.

Po rekonstytucji roztwór jest klarowny, bez widocznych cząstek lub osadu.

Produkt nie zawiera środka konserwującego i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Po otwarciu fiolki jej zawartość powinna zostać natychmiast zużyta (patrz punkt 6.3).

Instrukcje

Dodać nie więcej niż 2 mL jałowej wody do wstrzykiwań do jednej fiolki zawierającej jałowy proszek, w warunkach aseptycznych.

Do wstrzyknięć dożylnych lub domięśniowych:

Przygotować roztwór w sposób opisany powyżej. Do wstrzyknięcia dożylnego lub domięśniowego nie jest wymagane dalsze rozcieńczanie, wstrząsnąć i pobrać do użycia.

Infuzja dożylna:

Najpierw przygotować roztwór w sposób opisany powyżej, dodając do fiolki nie więcej niż 2 mL jałowej wody do wstrzykiwań. Tak przygotowany roztwór zawierający 100 mg hydrokortyzonu można następnie dodać do 100-1000 mL (ale nie mniej niż 100 mL) jednego z poniższych roztworów:

- roztwór glukozy 5% w wodzie
- roztwór chlorku sodu 0,9%.

Jeśli pacjent stosuje dietę sodową, można użyć roztworu glukozy 5%.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmline Company Sp. z o. o.
ul. Juliana Ursyna Niemcewicza 17/11
02-306 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**