

## UPUTSTVO ZA LEK

### **Hidrokortizon HF, 100 mg/2 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju hidrokortizon**

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročit ćete:**

1. Šta je lek Hidrokortizon HF i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Hidrokortizon HF
3. Kako se primenjuje lek Hidrokortizon HF
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Hidrokortizon HF
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek Hidrokortizon HF i čemu je namenjen

Lek Hidrokortizon HF sadrži aktivnu supstancu hidrokortizon-natrijum-sukcinat.

Lek Hidrokortizon HF pripada grupi lekova poznatoj kao kortikosteroidi. Kortikosteroidi se prirodno stvaraju u organizmu, hormoni koje u organizmu stvara nadbubrežna žlezda. Značajni su za odbranu organizma od infekcija, zapaljenja, alergijskih reakcija i nekih drugih stresnih stanja. Lek Hidrokortizon HF sadrži sintetski kortikosteroid, koji deluje na isti način kao kortikosteroidi koji se prirodno sintetišu u organizmu.

Lek Hidrokortizon HF se primenjuje u terapiji sledećih zapaljenskih procesa ili alergijskih stanja, koja zahvataju:

- **creva** (npr. Kronova bolest i ulcerozni kolitis)
- **pluća** (npr. kod astme, teških alergija ili preosetljivosti, aspiracije (udisanja) povraćenog ili želudačnog sadržaja)
- **kožu** (npr. multififormni eritem, *Stevens-Johnsov-ov* sindrom)

Primenjuje se i kod urgentnih (hitnih) stanja, stanjima šoka prouzrokovanim smanjenom funkcijom nadbubrežne žlezde ili neuspeha uobičajene terapije kada postoji mogućnost postojanja smanjene funkcije nadbubrežne žlezde.

## 2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Hidrokortizon HF

### Lek Hidrokortizon HF ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (*navedene u odeljaku 6*),
- ukoliko imate neku sistemsku infekciju (osim ukoliko primite specifičnu anti-infektivnu terapiju),
- intratekalnim načinom primene,
- epiduralnim načinom primene.

### Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što primite lek Hidrokortizon HF ako:

- imate oslabljenu funkciju jetre ili cirozu (ako imate žuticu); imate neko oboljenje bubrega (premalo ili previše mokraće), imate povišeni krvni pritisak; imate srčanu insuficijenciju (slabost) (otok članaka, otežano disanje ili osećaj lupanja srca); imate trombozu (ugrušak u veni) ili flebitis (crvene, otečene, osetljive vene); imate ulkus (čir) ili ulceracije na drugim delovima creva; ako bolujete od divertikulitisa (proširenje creva u vidu džepova koje izaziva bol u levoj strani, zatvor ili proliv) ili ulceroznog kolitisa (prilikom terapije može doći do pucanja čira); ako ste nedavno imali operaciju želuca, slepog creva, žučne kese, pankreasa (gušterače) ili creva; imate, ili neko u Vašoj porodici ima dijabetes (šećernu bolest) ili glaukom (povišeni očni pritisak); imate osteoporozu (gubitak ukupnog koštanog tkiva); imate epilepsiju (konvulzije ili epileptični napad); imate hipotireozu (smanjenu funkciju štitaste žlezde); imate feohromocitom (redak oblik tumora nadbubrežne žlezde); imate miasteniju gravis (bolest koju karakteriše slabost u mišićima, zamor); ako ste imali miopatiju (slabost ili bol u mišićima, posebno mišićima nogu) nakon primene steroidne terapije; imate ili ste nekada imali, teške psihijatrijske probleme (npr. tešku emotivnu nestabilnost, depresiju, iluzije); ukoliko ste prethodno primali steroidnu terapiju koja je prouzrokovala pojavu psihoze (mentalni poremećaj) od koje ste nakon toga lečeni; imate apsces (gnojno zapaljenje); imate akutnu infekciju (zapaljenje); imate ili ste imali *herpes simplex* virusnu infekciju oka; imate tuberkulozu ili ste imali pozitivan tuberkulinski test (test za dijagnozu tuberkulozne infekcije); ako ste nedavno imali ili planirate neku vakcinaciju (za vreme lečenja preparatom Hidrokortizon ne smete primati žive vakcine a druge mogu biti manje efikasne); ako ste imali infarkt miokarda (srca); imate oboljenje kože poznato kao KAPOŠIJEV sarkom.

## Posebna upozorenja

### *Infekcije*

Hidrokortizon može maskirati (prikriti) znake nekih infekcija, smanjiti otpornost na infekcije, ili izmeniti znake i simptome infekcija, tako da se one teže mogu dijagnostikovati u ranoj fazi. Ovaj lek, isto tako, može povećati mogućnost da se kod Vas razvije teži oblik infekcije. Ukoliko mislite da imate neku infekciju, odmah obavestite Vašeg lekara.

### *Varičela („ovčije boginje“) i morbili („male boginje“)*

Ukoliko niste imali varičelu ili morbile, treba da izbegavate kontakt sa osobama koje su zaražene, za vreme lečenja preparatom Hidrokortizon i tri meseca nakon prestanka terapije, zato što, u ovom periodu, možete dobiti vrlo težak oblik ovih infekcija. Obavestite lekara ako ste imali kontakt sa osobom obolelom od varičele, morbila ili koja je imala ospu na koži, jer Vam može biti potrebno odgovarajuće dodatno lečenje kako bi se sprečila pojava iste bolesti kod Vas. Ukoliko obolite od varičele ili morbila potrebno Vam je lečenje (obično bolničko), a za to vreme primenu preparata Hidrokortizon ne bi trebalo prekidati, a možda će Vam biti potrebna i veća doza.

### *Tuberkuloza*

Ukoliko imate pozitivan tuberkulinski test (test za dijagnozu tuberkulozne infekcije), ili ste imali tuberkulozu, Vaš lekar će pažljivo pratiti da ne dođe do pojave bolesti. Možda će vam biti potrebno dodatno lečenje antituberkuloznim antibioticima kako bi se ovo sprečilo u slučajevima kada duže vreme treba da budete lečeni preparatom Hidrokortizon. Pored toga, Hidrokortizon može biti deo antituberkulozne terapije u slučajevima kada je infekcija jako proširena i tada se primenjuje zajedno sa drugim antituberkuloznim lekovima.

## **Drugi lekovi i lek Hidrokortizon HF**

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove:

- izoniazid - antibakterijski lek koji može uticati na metabolizam hidrokortizona tako što povećava njegovu koncentraciju u krvi i time, potencijalno, može izazvati toksične pojave kao kod predoziranja hidrokortizonom,
- rifampicin i rifabutin (lekovi koji se primenjuju za lečenje tuberkuloze). Ako uzimate neki od navedenih lekova, može Vam biti potrebna drugačija doza leka Hidrokortizon HF,
- antikoagulansi (lekovi koji se primenjuju za zgrušavanje krvi) kao što su varfarin ili fenindion kada se primene istovremeno sa lekom Hidrokortizon HF mogu imati pojačano dejstvo, pa je potrebno vršiti češće kontrole krvi kako bi se utvrdilo da li je doza antikoagulansa adekvatna, odnosno sprečilo da zbog mogućeg pojačanog dejstva dođe do iznenadnih ili produženih krvarenja,
- karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin i primidon (lekovi koji se primenjuju u terapiji epilepsije) - svi ovi preparati ubrzavaju razlaganje lekova u jetri i tako smanjuju njihovo dejstvo. Ako uzimate neki od navedenih lekova, može Vam biti potrebna drugačija doza leka Hidrokortizon HF,
- lek Hidrokortizon HF može smanjiti dejstvo relaksantnih lekova (lekovi koji prouzrokuju olabavljenje skeletnih mišića, koriste se pri operacijama kao dodatak anesteziji – npr. pankuronijum, vekuronijum) pa je neophodno da Vaš lekar i anesteziolog pre operacije znaju da uzimate ovaj lek,
- antiholinesteraze u lečenju miastenije gravis (bolest koju prati slabost mišića) mogu imati slabije dejstvo ukoliko se uzimaju istovremeno sa lekom Hidrokortizon HF,
- lekove koji se primenjuju u terapiji dijabetes melitusa - ukoliko se lečite od dijabetesa (imate povišeni nivo šećera u krvi), terapija može biti manje efikasna usled istovremene primene leka Hidrokortizon HF. Vaš lekar će, usled toga, prilagoditi doze lekova koje uzimate,
- antiemetici (lekovi koji se primenjuju u terapiji protiv povraćanja) kao što su aprepitant, fosaprepitant; ovi lekovi mogu uticati na metabolizam hidrokortizona tako što povećava njegovu koncentraciju u krvi i time, potencijalno, može izazvati toksične pojave kao kod predoziranja hidrokortizonom,

- Ketokonazol, itrakonazol (lekovi koji se primenjuju u terapiji gljivičnih infekcija) su lekovi koji mogu sprečiti razgradnju hidrokortizona u jetri i tako dovesti do povećanja koncentracija ovog leka u krvi i češće pojave neželjenih dejstava,
- indinavir, ritonavir (antivirusni lekovi); mogu uticati na povećanje hidrokortizona u krvi. Takođe, hidrokortizon može dovesti do smanjenja koncentracije ovih lekova u krvi,
- kobicistat (lek koji se primenjuje u kombinaciji sa nekim drugim lekovima u cilju pojačanja njihovog dejstva); može uticati na povećanje koncentracije hidrokortizona u krvi,
- aminoglutetimid - ubrzava razlaganje lekova u jetri i tako smanjuju njihovo dejstvo. U tom slučaju može Vam biti potrebna drugačija doza leka Hidrokortizon HF,
- diltiazem (lek koji se primenjuje u terapiji kardiovaskularnih oboljenja) može sprečiti razgradnju hidrokortizona u jetri i tako dovesti do povećanja koncentracija ovog leka u krvi i češće pojave neželjenih dejstava,
- digoksin (lek koji se primenjuje za lečenje srčane slabosti) jer istovremena primena može povećati mogućnost nastanka srčanih aritmija i smanjenja koncentracije kalijuma u krvi,
- etinilestradiol/noretistron (oralni kontraceptivi) mogu uticati na metabolizam hidrokortizona tako što povećavaju njegovu koncentraciju u krvi i time, potencijalno, mogu izazvati toksične pojave kao kod predoziranja hidrokortizonom,
- ciklosporin - lek iz grupe imunosupresiva koji smanjuje aktivnost imunog sistema i kada se primeni zajedno sa lekom Hidrokortizon HF može dovesti do pojave konvulzija (grčeva) i češće pojave neželjenih dejstava (koja su navedena niže),
- ciklofosfamid, takrolimus (lekovi koji deluju na imuni sistem) mogu uticati na dejstvo hidrokortizona,
- eritromicin, klaritromicin, troleandomicin (makrolidni antibiotici) mogu dovesti do pojačanog dejstva hidrokortizona,
- hidrokortizon ubrzava izlučivanje aspirina i sličnih lekova (poznatih kao „salicilati“) iz organizma. Ukoliko se prekine primena leka Hidrokortizon HF, nivo aspirina može naglo da poraste i dovede do neželjenih dejstava (kao što je npr. zujanje u ušima). Ukoliko imate hipo-protrombinemiju (koja se ispoljava sklonošću ka krvarenju), Vaš će lekar biti oprezniji u davanju steroida sa aspirinom, salicilatima ili nesteroidnim antiinflamatornim lekovima,
- lekovi koji dovode do smanjenja koncentracije kalijuma iz organizma (npr. diuretici jakog dejstva) - kada se istovremeno primeni i lek Hidrokortizon HF ovo smanjenje koncentracije kalijuma može biti jače izraženo. Takođe, postoji povećan rizik od smanjenja koncentracije kalijuma u krvi pri istovremenoj primeni sa amfotericinom B (antibiotik), ksantinima ili beta2-agonistima (lekovi koji se koriste u terapiji oboljenja disajnih puteva).

### **Primena leka Hidrokortizon HF sa hranom, pićima i alkoholom**

Ne treba da uzimate sok od grejpfruta dok ste na terapiji ovim lekom.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Trudnicama i dojiljama ne treba davati lek Hidrokortizon HF, osim kada je to zaista neophodno i tek nakon razmatranja odnosa potencijalne koristi za majku i rizika za dete.

#### *Trudnoća*

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek, s obzirom na to da lek Hidrokortizon HF može usporiti rast Vaše bebe. Postoji rizik od male telesne mase novorođenčeta, koji se može smanjiti uzimanjem najmanje efektivne doze kortikosteroida.

Primećena je pojava katarakti kod odojčadi čije su majke tokom trudnoće dobijale kortikosteroide u dužem vremenskom intervalu.

za Ako ste tokom trudnoće primili ovaj lek, potrebne su češće kontrole deteta nakon rođenja, kako bi se utvrdilo da je funkcija nadbubrežnih žlezda normalna

Lek Hidrokortizon HF se može primenjivati tokom trudnoće tek kada Vaš lekar proceni da je potencijalna koristi primene za majku i prevazilazi potencijalni rizika za fetus (plod).

### *Dojenje*

Kortikosteroidi, uključujući hidrokortizon, se izlučuju u majčinom mleku. Ukoliko ste dojili za vreme lečenja, neophodno je prekontrolisati da li je Vaša terapija imala uticaja na odojče. Lek se može primenjivati tokom dojenja tek kada lekar proceni da potencijalna korist primene za majku prevazilazi potencijalni rizik za plod.

Ukoliko imate neka pitanja, obratite se Vašem lekaru.

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Pojava neželjenih dejstava poput vrtoglavica i grčeva, su mogući tokom terapije kortikosteroidima. Ukoliko se ovi simptomi ispolje kod Vas, ne treba da upravljate vozilima i rukujete mašinama.

### **Lek Hidrokortizon HF sadrži benzilalkohol.**

Zabranjeno je davanje prevremeno rođenim bebama ili novorođenčadima. Može izazvati toksične reakcije ili anafilaktičke reakcije kod dece do 3 godine starosti.

Lek sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

### **3. Kako se primenjuje lek Hidrokortizon HF**

Potrebnu dozu i trajanje primene leka Hidrokortizon HF, odrediće Vaš lekar.

Lek Hidrokortizon HF se koristi isključivo u zdravstvenim ustanovama.

Lek Hidrokortizon HF će Vam dati za to obučeno medicinsko osoblje, davanjem leka u mišić (intramuskularno) ili u venu (intravenski). Intravenski se lek može dati kao spora intravenska injekcija ili u obliku intravenske infuzije kada se lek meša sa odgovarajućim rastvorima za intravensku primenu.

Ukoliko imate bilo kakva pitanja u vezi primene ovog leka, obratite se Vašem lekaru.

Uobičajena doza iznosi od 100 mg do 500 mg u zavisnosti od telesne mase i težine oboljenja, u vidu i.v. injekcije tokom 1 do 10 minuta. Doza se može ponoviti u intervalima od 2, 4 ili 6 časova u zavisnosti od odgovora pacijenta na terapiju i njegovog kliničkog stanja.

Po pravilu, velike doze kortikosteroida treba davati samo dok se stanje pacijenta ne stabilizuje, i ne duže od 48-72 sata. Ukoliko postoje potrebe za daljim nastavkom terapije, zbog mogućnosti razvoja hipernatremije pri dužoj primeni hidrokortizona, savetuje se korišćenje metilprednizolon-natrijum-sukcinata umesto hidrokortizon injekcija, jer pri njegovoj primeni ne dolazi do retencije natrijuma.

Neželjena dejstva mogu biti svedeni na najmanju moguću meru primenom najmanje efikasne doze tokom najkraćeg perioda.

Kortikosteroidna terapija je dopuna, ne i zamena, konvencionalne terapije.

Kod pacijenata sa oboljenjem jetre, može postojati pojačano dejstvo i treba razmotriti smanjenje doze.

*Pedijatrijska populacija* : Doze za odojčad i decu se mogu smanjiti, ali je neophodno više voditi računa o težini kliničkog stanja i odgovoru pacijenta na terapiju nego o uzrastu i telesnoj masi deteta. Doza ne bi trebalo da bude manja od 25 mg dnevno.

*Stariji pacijenti*: Lek se primarno koristi u akutnim stanjima. Nema informacija koje bi ukazivale da je potrebna modifikacija doze kod starijih pacijenata. Međutim, kod ovih pacijenata treba imati na umu da su

moгуće ozbiljnije posledice uobičajenih neželjenih dejstava kortikosteroida zbog čega je potrebno sprovesti stalni nadzor kliničkog stanja pacijenta.

#### **Ako ste primili više leka Hidrokortizon HF nego što treba**

Malo je verovatno da ćete primiti veću dozu leka od propisane jer će Vam lek dati za to obučeno osoblje.

Nije poznat klinički sindrom akutnog predoziranja hidrokortizonom. Lek Hidrokortizon HF se može ukloniti iz krvi dijalizom.

#### **Ako ste zaboravili da primite lek Hidrokortizon HF**

Nije relevantno jer se lek primenjuje u zdravstvenoj ustanovi.

#### **Ako naglo prestanete da primete lek Hidrokortizon HF**

Ukoliko osetite poboljšanje, ne prekidajte lečenje lekom Hidrokortizon HF bez saveta Vašeg lekara.

Ne smete naglo prekinuti lečenje ovim lekom. Vaš lekar će odlučiti kada i na koji način treba da prekinete lečenje lekom Hidrokortizon HF.

Ukoliko ste dobijali velike doze kortikosteroida ili ste koristili ove lekove tokom dužeg vremenskog perioda, biće potrebno postupno obustavljanje primene leka Hidrokortizon HF u trajanju od nekoliko nedelja do više meseci. Ovo je neophodno kako bi se sprečilo da naglo smanjenje doze dovede do ispoljavanja akutne insuficijencije nadbubrežne žlezde (stanje u kome Vaše nadbubrežne žlezde ne stvaraju dovoljno kortikosteroida), pada krvnog pritiska (što dovodi do vrtoglavice i nesvestice) i mogućeg fatalnog ishoda. Ove pojave se najčešće javljaju pri korišćenju ponavljanih doza kortikosteroida tokom dužeg vremenskog perioda. Obzirom na to da se lek Hidrokortizon HF koristi najduže 3 dana, mala je verovatnoća da dođe do ispoljavanja ovih dejstava.

Ukoliko u periodu nakon prestanka dugotrajne terapije lekom Hidrokortizon HF, dođe do bilo kakvog neuobičajenog stresa po Vaš organizam (npr. infekcije, povrede, operacije), možda ćete morati ponovo da uzimate kortikosteroide tokom tog perioda kako ne bi došlo do razvoja šoka (vrtoglavica, bledilo, znojenje, pad krvnog pritiska).

Ukoliko u periodu postepenog smanjenja doze leka Hidrokortizon HF osetite ponovo pojavu simptoma bolesti od koje ste lečeni odmah obavestite Vašeg lekara! Ne zaboravite da obavestite lekara/e koje ćete možda posetiti u budućnosti, da ste primali lek Hidrokortizon HF.

#### *Simptomi naglog prekida lečenja lekom Hidrokortizon HF*

Simptomi koje prouzrokuje nagli prekid primene većih doza leka Hidrokortizon HF uključuju groznicu, bolove u mišićima i zglobovima i insuficijenciju nadbubrežne žlezde koja vodi u konfuziju i komu (besvesno stanje), rinitis (sekrecija iz nosa), konjunktivitis (svrab, crvenilo, sekrecija iz oka), svrab kože i gubitak telesne mase.

#### **4. Moguća neželjena dejstva**

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Mogućnost pojave neželjenih dejstava veća je ukoliko primite veće doze u dužem vremenskom periodu. Zato će se Vaš lekar truditi da primeni najmanju potrebnu dozu u što kraćem vremenskom periodu. U tom slučaju, rizik da se pojave teška neželjena dejstva je mali.

Kod starijih osoba, veći je rizik od pojave teških neželjenih dejstava. Ukoliko primetite neko neželjeno dejstvo, odmah obavestite Vašeg lekara.

*Odmah obavestite Vašeg lekara ukoliko primetite neko od dole navedenih neželjenih dejstava!*

- Alergijska reakcija koja se može ispoljiti u vidu svraba i ospe na koži, oticanjem lica, vrata ili trupa ili teškoćama pri disanju.
- Ubrzanje ili usporenje pulsa, nesvestica.
- Grčevi u mišićima.
- „Pseudotumor cerebri” kod dece (povišeni pritisak u lobanji, koji se ispoljava glavoboljom, povraćanjem, pospanošću); najčešće se javlja po prekidu lečenja.
- Mučnina, povraćanje.
- Perforacija (prskanje) ili krvarenje ulkusa (čira) (dovodi do jakog bola u stomaku, prisustva krvi u stolici, crne boje stolice ili povraćanja sadržaja u kome ima krvi).
- Zapaljenje pankreasa-gušterače (jaki bolovi u stomaku koji se mogu širiti u leđa i biti praćeni šokom tj. padom krvnog pritiska, smanjenjem izlučivanja mokraće i gubitkom svesti).
- Pogoršanje shizofrenije, manije, depresije, paranoje i epilepsije (padavice).
- Slabljenje vida.
- Tromboza (prisustvo krvnog ugruška u veni, najčešće nogu, a ispoljava se otokom, crvenilom, temperaturom i osetljivošću mišića) i tromboembolija (stanje u kome se krvni ugrušak putem krvi prenese do nekog krvnog suda u kome se zaustavi npr. u plućima, što izaziva jak bol u grudima i iskašljavanje krvi).
- Srčana insuficijencija (slabost) koja se ispoljava otokom zglobova, bolom iza grudne kosti, teškoćama u disanju, nepravilnim radom srca, ubrzanim ili usporenim pulsom, povišenim krvnim pritiskom.

*Tokom primene leka mogu se javiti sledeći neželjena dejstva i nepoznate učestalosti:*

#### *Infekcije i infestacije*

Oportunističke infekcije, infekcije

#### *Benigne i maligne neoplazme (uključujući ciste i polipe)*

Kapoši sarkom (može doći do pogoršanja već postojećeg oboljenja ili nove pojave)

#### *Poremećaji krvi i limfnog sistema*

Leukocitoza (povećan broj belih krvnih zrnaca)

#### *Poremećaji imunskog sistema*

Preosetljivost na lek, anafilaktička reakcija/anafilaktoidna reakcija (vrste alergijskih reakcija)

#### *Endokrini poremećaji*

Kušingoidni izgled lica (promene na licu koje su posledica dejstva hidrokortizona), hipopituitarizam (smanjeno lučenje hormona hipofize), steroidni sindrom obustave (promene koje su posledica obustave primene leka)

#### *Poremećaji metabolizma i ishrane*

Metabolička acidoza (poremećaj metabolizma), zadržavanje natrijuma i tečnosti u organizmu, hipokalemijska alkalozna (poremećaj metabolizma), dislipidemija (promene u koncentraciji masnoća u krvi), smanjena tolerancija na ugljene hidrate, povećane potrebe za insulinom (ili oralnim antidijabeticima), lipomatoza (nakupljanje masnog tkiva), povećan apetit, gubitak telesne mase

### *Psihijatrijski poremećaji*

Afektivni poremećaji (uključujući depresiju, euforično raspoloženje, afektivnu labilnost, zavisnost od lekova, misli o samoubistvu), psihotični poremećaji (uključujući maniju, deluzije, halucinacije i šizofreniju), mentalni poremećaji, promene ličnosti, konfuzna stanja, iracionalni strah, promene raspoloženja, neuobičajeno ponašanje, nesаница, iritabilnost

### *Poremećaji nervnog sistema*

Epiduralna lipomatoza (nakupljanje masnog tkiva na moždanoj ovojnici), povećan intrakranijalni pritisak sa papiledemom kod dece (benigna intrakranijalna hipertenzija), epi napadi, amnezija (gubitak sećanja), saznanji poremećaji, vrtoglavica, glavobolja

### *Poremećaji oka*

Centralna serozna horioretinopatija (promene na mrežnjači oka), katarakta, glaukom, egzoftalmus (izbočenost očnih jabučica), povećan intra-okularni pritisak (sa mogućim oštećenjem oćnog živca), istanjenje roćnjaće ili beonjaće, ponovno javljanje virusnog ili gljivićnog oboljenja oka

### *Poremećaji uha i lavirinta*

Vrtoglavica

### *Poremećaji na srcu*

Zastojna srćana insuficijencija (kod prijemćivih pacijenata)

### *Vaskularni poremećaji*

Tromboza (stvaranje krvnih ugrućaka u cirkulaciji) uključujući tromboembolizam, povićen krvni pritisak, snižen krvni pritisak

### *Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji*

Plućne embolije, ćtucanje

### *Gastrointestinalni poremećaji*

Peptićki ćir (sa mogućim prćkanjem i krvarenjem), prćkanje zida creva, akutni pankreatitis, ćirevi na jednjaku, pojava kandidate (vrsta gljivice) na jednjaku, nadutost trbuha, bol u trbuhu, proliv, poremećaj varenja, mućnina

### *Poremećaji koće i potkoćnog tkiva*

Angioedem, pojaćana maljavost, taćkasta krvarenja po koći, atrofija koće, crvenilo, pojaćano znojenje, pojava modrica, strije, sitnozrnasti osip, svrab, koprivnjaća, akne, smanjena pigmentacija koće, proćirenje kapilara po koći, pojaćana pigmentacija koće

### *Poremećaji mićićnokoćtanog i vezivnog tkiva*

Mićićna slabost, bolovi u mićićima, oćtećena funkcija mićića, mićićna atrofija, osteoporoza, promene na kostima i zglobovima (avaskularna osteonekroza, patoloćke frakture, neuropatska artropatija, artralģija), usporenje rasta

### *Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki*

Poremećaj menstrualnog ciklusa, izostanak menstruacije

### *Općti poremećaji i reakcije na mestu primene*

Poremećaj procesa zarastanja rana, periferni otok, umor, sterilni absces (vrsta lokalnog zapaljenja), osećaj slabosti, reakcije na mestu primene injekcije

### *Ispitivanja*

Povećanje vrednosti enzima jetre - alanin i aspartat aminotransferaze (ALT, AST), sniženje kalijuma u krvi, povećanje enzima alkalne fosfataze u krvi, povećanje kalcijuma u urinu, povećanje uree u krvi, smanjenje reakcija na koćne probe.



*Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije*

Kompresivne frakture kičme (vrsta preloma tela pršljenova), pucanje tetiva

*Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane teško ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta.*

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **5. Kako čuvati lek Hidrokortizon HF**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Hidrokortizon HF posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Uslovi čuvanja nakon rekonstitucije: Rastvor upotrebiti odmah nakon rekonstitucije.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

### **6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije**

#### **Šta sadrži lek Hidrokortizon HF**

Aktivne supstance su:

Aktivna supstanca je hidrokortizon (u obliku hidrokortizon-natrijum-sukcinata).

Pomoćne supstance:

*Prašak:*

natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat; dinatrijum-hidrogenfosfat, bezvodni; natrijum-hidroksid

*Rastvarač:* benzilalkohol; voda za injekcije.

#### **Kako izgleda lek Hidrokortizon HF i sadržaj pakovanja**

Prašak za rastvor za injekciju sa rastvaračem za parenteralnu upotrebu.

Prašak za rastvor za injekciju (beo do skoro beo porozan kolač, kristalnog izgleda; nakon rastvaranja dobija se bistar rastvor).

Rastvarač za parenteralnu upotrebu (bistra, bezbojna tečnost, sa slabim mirisom na benzilalkohol).

Unutrašnje pakovanje leka je:

za prašak za rastvor za injekciju: staklena bočica (hidrolitičke otpornosti tip I) sa gumenim čepom i Al-kapicom sa zaštitnim flip-off zatvaračem

za rastvarač: ampula od 2 mL od bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip I) sa plavim prstenom.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa praškom, 1 ampula sa rastvaračem i Uputstvo za lek.

### **Nosilac dozvole i proizvođač**

Hemofarm AD, Beogradski put bb, Vršac, Republika Srbija.

### **Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Mart, 2019.

### **Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati u zdravstvenoj ustanovi.

### **Broj i datum dozvole:**

515-01-00162-18-002 od 19.03.2019.

<----->

<SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:>

### **Terapijske indikacije**

Lek Hidrokortizon HF je indikovano u terapiji stanja u kojima je potrebno brzo i intenzivno dejstvo kortikosteroida, kao što su:

#### Endokrini poremećaji

Primarna i sekundarna insuficijencija nadbubrega

#### Kolagenoze

Sistemska eritematozni lupus

#### Dermatološka oboljenja

Teški oblici *erythema multiforme* (Stevens-Johnson sindrom)

#### Alergijske bolesti i reakcije

Bronhijalna astma, anafilaktičke reakcije

#### Gastrointestinalna oboljenja

Ulcerozni kolitis, *Crohn*-ova bolest

#### Bolesti respiratornog trakta

Aspiracija gastričnog sadržaja

#### Urgentna stanja

Stanje šoka prouzrokovano insuficijencijom nadbubrega, kao i stanje šoka nakon neuspeha konvencionalne terapije kada postoji mogućnost postojanja insuficijencije nadbubrega.

### **Doziranje i način primene**

Lek se može primeniti putem intravenske injekcije, intravenske infuzije ili putem intramuskularne injekcije, ali podesniji način u slučajevima hitnog reagovanja je intravenska injekcija. Kasnije, treba razmotriti parenteralnu primenu depo preparata ili oralnu primenu leka.

Uobičajena doza iznosi od 100 mg do 500 mg u zavisnosti od telesne mase i težine oboljenja, u vidu i.v. injekcije tokom 1 do 10 minuta. Doza se može ponoviti u intervalima od 2, 4 ili 6 časova u zavisnosti od odgovora pacijenta na terapiju i njegovog kliničkog stanja.

Po pravilu, velike doze kortikosteroida treba davati samo dok se stanje pacijenta ne stabilizuje, i ne duže od 48-72 sata. Ukoliko postoje potrebe za daljim nastavkom terapije, zbog mogućnosti razvoja hipernatremije pri dužoj primeni hidrokortizona, savetuje se korišćenje metilprednizolon-natrijum-sukcinata umesto Hidrokortizon HF injekcija, jer pri njegovoj primeni ne dolazi do retencije natrijuma.

Neželjena dejstva mogu biti svedeni na najmanju moguću meru primenom najmanje efektivne doze tokom najkraćeg perioda (*videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Kortikosteroidna terapija je dopuna, ne i zamena, konvencionalne terapije.

Kod pacijenata sa oboljenjem jetre, može postojati pojačan efekat (*videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*) i treba razmotriti smanjenje doze.

*Pedijatrijska populacija:* Doze za odojčad i decu se mogu smanjiti, ali je neophodno više voditi računa o težini kliničkog stanja i odgovoru pacijenta na terapiju nego o uzrastu i telesnoj masi deteta. Doza ne bi trebalo da bude manja od 25 mg dnevno (*videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

*Stariji pacijenti:* Lek se primarno koristi u akutnim stanjima. Nema informacija koje bi ukazivale da je potrebna modifikacija doze kod starijih pacijenata. Međutim, kod ovih pacijenata treba imati na umu da su moguće ozbiljnije posledice uobičajenih neželjenih dejstava kortikosteroida zbog čega je potrebno sprovesti stalni nadzor kliničkog stanja pacijenta (*videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi lek*).

#### Priprema rastvora:

Za primenu i.v. ili i.m. injekcije pripremiti rastvor u aseptičnim uslovima dodavanjem ne više od 2 mL sterilne vode za injekciju sadržaju jedne bočice leka Hidrokortizon HF 100 mg, protresti i izvući za primenu.

Za primenu putem i.v. infuzije, najpre pripremiti rastvor dodavanjem ne više od 2 mL sterilne vode za injekciju u bočicu; ovaj rastvor dodati količini od 100 mL – 1000 mL (ali ne manje od 100 mL) 5% rastvora dekstroze (ili izotoničnom rastvoru NaCl ili 5% dekstrozi u izotoničnom rastvoru NaCl ukoliko se pacijent ne nalazi na restrikciji unosa natrijuma).

Za uslove čuvanja rekonstituisanog rastvora i dalje razblaženog leka videti odeljak *Posebne mere upozorenja pri čuvanju. Posebne mere opreza pri čuvanju.*

#### **Kontraindikacije**

Lek Hidrokortizon HF je kontraindikovao:

- kod pacijenata kod kojih postoji preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*,
- kod pacijenata sa sistemskom infekcijom (osim ukoliko se primenjuje specifična antiinfektivna terapija),
- kod intratekalnog načina primene,
- kod epiduralnog načina primene.

#### **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

*Posebna upozorenja:*

1. Tekst uputstva za pacijente se nalazi u pakovanju leka.

2. Pojava neželjenih dejstava nakon sistemske primene kortikosteroida može se minimizirati ukoliko se poštuju principi primene najmanje efektivne doze u što kraćem vremenskom periodu. Stalna kontrola stanja pacijenta treba da omogući pravilno titriranje doze u odnosu na kliničko stanje (*videti odeljak Doziranje i način primene*).
3. Dugotrajna terapija dovodi do atrofije kore nadbubrega koja može perzistirati mesecima nakon završetka lečenja. Ukidanje terapije kortikosteroidima posle produžene terapije, mora uvek da bude postepeno kako bi se izbegla akutna egzacerbacija bolesti, akutna adrenalna insuficijencija ili poliarteritis, i treba da traje nekoliko nedelja ili meseci zavisno od veličine doze i dužine terapije. Tokom produžene terapije bilo koje interkurentno oboljenje, trauma, anestezija ili hirurška procedura će zahtevati privremeno povećanje doze; ukoliko je terapija kortikosteroidima prekinuta posle produžene terapije može biti neophodno ponovno uvođenje terapije.
4. S obzirom na to da sekrecija mineralokortikoidima može biti oštećena, treba istovremeno primenjivati preparate soli i/ili mineralokortikoide.
5. Alergijske reakcije se mogu javiti. Zbog toga što su se retko javljale reakcije na koži i anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije kod pacijenata koji su primali parenteralnu kortikosteroidnu terapiju, odgovarajuće mere opreza treba preduzeti pre primene, posebno kada pacijent u anamnezi ima alergiju na lekove.
6. Imunosupresivni dejstva/Povećana sklonost ka infekcijama: kortikosteroidi mogu povećati sklonost ka infekcijama, maskirati neke znake infekcije, a nove infekcije se mogu javiti tokom njihove primene. Supresija inflamatornog odgovora i imunske funkcije povećava sklonost ka gljivičnim, virusnim i bakterijskim infekcijama i njihovu težinu. Klinička slika infekcije često može biti atipična i može dostići uznapredovali stadijum pre nego što je prepoznata.
7. Primena žive ili žive, atenuisane vakcine je kontraindиковana kod pacijenata koji dobijaju imunosupresivne doze kortikosteroida. Mrtve ili inaktivisane vakcine mogu biti primenjene kod pacijenata koji dobijaju imunosupresivne doze kortikosteroida; međutim, odgovor na ove vakcine može biti umanjen. Predviđene procedure imunizacije se mogu sprovesti kod pacijenata koji dobijaju doze kortikosteroida koje nisu imunosupresivne.
8. Pacijenti koji dobijaju lekove koji dovode do supresije imunskog sistema su sklonije ka infekcijama u odnosu na zdrave osobe. Varičele i male boginje, na primer, mogu imati ozbiljniji tok ili čak i fatalni ishod kod dece i odraslih sa oslabljenim imunskim sistemom koji dobijaju kortikosteroide. Varičele treba ozbiljno uzeti u obzir zbog toga što ovo obično bezazleno oboljenje može biti fatalno kod imunosupresivnih pacijenata. Pacijente (ili roditelje dece) bez potvrde o preležanoj varičeli treba savetovati da izbegavaju blizak lični kontakt sa obolelima od varičele ili herpes zoster i ukoliko budu izloženi infekciji treba da budu pod strogim medicinskim nadzorom. Pasivna imunizacija varičela/zoster imunoglobulinom je neophodna za izložene pacijente koji nisu imunizovani, a dobijaju sistemske kortikosteroide ili su ih dobijali u toku prethodna 3 meseca, i to u toku 10 dana od izlaganja virusu. Ukoliko se dijagnoza varičele potvrdi, bolest zahteva specijalističku negu i hitanu terapiju. Terapiju kortikosteroidima ne treba prekidati a može biti potrebno povećanje doze.
9. Psihijatrijska dejstva: treba upozoriti pacijente i/ili njihove negovatelje da primena sistemskih steroida može dovesti do potencijalno teških psihijatrijskih neželjenih reakcija mogu javiti (*videti odeljak Neželjena dejstva*). Simptomi se obično javljaju prvih nekoliko dana ili nedelja od početka terapije. Rizik se uvećava povećanjem doze/sistemske raspoloživosti (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*), iako dozni nivoi ne dozvoljavaju procenu početka, tipa, težine ili trajanja reakcije. Najveći broj reakcija nestaje posle ili smanjenja doze ili ukidanja leka, iako specifična terapija može biti neophodna. Pacijente/njihove negovatelje, savetovati da traže medicinski savet ukoliko se zabrinjavajući psihološki simptomi razviju, posebno depresivno raspoloženje ili suicidalne ideje. Pacijente/njihove negovatelje, treba upozoriti na moguće psihijatrijske poremećaje koji se mogu javiti za vreme ili odmah nakon smanjenja doze/prekida primene sistemskih steroida, iako su takve reakcije zabeležene retko. Poseban oprez je potreban pri razmatranju primene sistemskih kortikosteroida kod pacijenata sa već postojećim ili teškim afektivnim poremećajima u anamnezi, bilo kod njih ili njihovih najbližih rođaka. Ovde spadaju depresivna ili manično-depresivna oboljenja i pethodne steroidne psihoze.
10. Primena leka kod aktivne tuberkuloze treba da bude ograničena na slučajeve fulminantne ili diseminovane tuberkuloze u kojima se kortikosteroidi primenjuju u terapiji bolesti zajedno sa odgovarajućom antituberkuloznom terapijom. Ukoliko su kortikosteroidi indikovani kod pacijenata sa latentnom tuberkulozom ili tuberkulin-reaktivnih, neophodan je strogi nadzor jer može doći do

- reaktivacije bolesti. Tokom produžene terapije kortikosteroidima, ovi pacijenti treba da dobijaju hemoprofilaksu.
11. Treba obratiti pažnju na pacijente koji uzimaju kardioaktivne lekove, kao što je digoksin, zbog steroidima indukovanoeg elektrolitnog poremećaja/gubitka kalijuma (*videti odeljak Neželjena dejstva*).
  12. Primenu intramuskularne injekcije treba izbegavati u deltoidnu regiju zbog mogućnosti atrofije tkiva.
  13. Hepatobilijarni poremećaji su prijavljeni koji mogu biti reverzibilni po prestanku terapije. Prema tome odgovarajući monitoring je neophodan. Lek Hidrokortizon HF može imati povećano dejstvo kod pacijenata sa oboljenjem jetre jer metabolizam i eliminacija hidrokortizona se značajno smanjuje kod ovih pacijenata (*videti odeljak Doziranje i način primene*).
  14. Feohromocitomne krize, koje mogu biti fatalne, su prijavljene posle primene sistemskih kortikosteroida. Kortikosteroide treba primenjivati samo kod pacijenata sa suspektim ili identifikovanim feohromocitomom posle odgovarajuće procene rizik/korist
  15. Dejstva na oči: Poremećaji vida se mogu javiti pri sistemskoj i lokalnoj primeni kortikosteroida. Ukoliko su kod pacijenta prisutni simptomi kao što su zamagljen vid ili drugi poremećaji vida, treba razmotriti pregled kod oftalmologa radi procene mogućih uzroka koji uključuju kataraktu, glaukom ili retke bolesti kao što je centralna serozna horioretinopatija (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), koja je prijavljena posle sistemske i lokalne primene kortikosteroida. Centralna serozna horioretinopatija može izazvati ablaciju retine.
  16. Kortikosteroide treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa okularnim herpes simpleksom usled mogućnosti kornealne perforacije. Produžena primena kortikosteroida može dovesti do pojave posteriorne subkapsularne katarakte i nuklearne katarakte (posebno kod dece), egzoftalmusa ili povećanog intraokularnog pritiska, što može izazvati glaukom sa mogućim oštećenjem optičkog nerva. Za pojavu sekundarne gljivične i virusne infekcije oka može biti povećana mogućnost kod pacijenata koji dobijaju glukokortikoide. Teški neželjeni događaji su prijavljeni udruženi sa intratekalnim/epiduralnim putem primene. Postoje izveštaji o pojavi epiduralne lipomatoze kod pacijenata koji su primali kortikosteroide, tipično tokom dugotrajne primene visokih doza.
  17. Sistemski kortikosteroidi nisu indikovani za, i prema tome ne treba ih primenjivati u terapiji traume mozga: multicentrična studija je pokazala povećan mortalitet posle 2 nedelje i 6 meseci posle povrede kod pacijenata koji su dobijali metilprednizolon natrijum sukcinat ili placebo. Uzročno-posledična veza sa primenom metilprednizolon natrijum sukcinata nije utvrđena.
  18. Tromboza uključujući venski tromboembolizam je prijavljena pri primeni kortikosteroida. Usled ovoga, kortikosteroide treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji već imaju ili imaju predispoziciju za tromboembolijske poremećaje.
  19. Primena kortikosteroida u septičkom šoku je bila kontroverzna, rane studije su pokazale i korisne i štetne efekte. U skorije vreme, ukazano je da je dodatna terapija kortikosteroidima korisna kod pacijenata sa razvijenim septičkim šokom koji imaju adrenalnu insuficijenciju. Međutim, ne preporučuje se njihova rutinska primena u septičkom šoku. Sistematska procena kratkotrajne terapije visokim dozama kortikosteroida nije podržava njihovu primenu. Međutim, meta-analize, i procena ukazuju da duža primena (5 – 11 dana) malih doza kortikosteroida može smanjiti mortalitet, posebno kod pacijenata sa septičkim šokom koji reaguje na vazopresore.
  20. Dejstvo na endokrini sistem: Kod pacijenata na kortikosteroidnoj terapiji koji su izloženi neuobičajenom stresu, povećanje doze brzodelujućih kortikosteroida je indikovano pre, tokom i posle stresne situacije. Farmakološke doze kortikosteroida primenjene u dužem vremenskom periodu mogu dovesti do supresije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg (sekundarna adrenokortikalna insuficijencija). Stepem i dužina nastale adrenokortikalne insuficijencije su promenljivi između pacijenata i zavise od doze, učestalosti primene, vremena primene i ukupnog trajanja glukokortikoidne terapije. Dodatno, akutna adrenalna insuficijencija koja može dovesti do fatalnog ishoda se može javiti ukoliko se naglo prekine terapija glukokortikoidima. Lekom izazvana sekundarna adrenokortikalna insuficijencija može prema tome biti svedena na najmanju meru postepenim smanjenjem doze. Ovaj tip relativne insuficijencije može perzistirati tokom nekoliko meseci posle prekida terapije; prema tome, u svakoj stresnoj situaciji koja se pojavi u tom periodu, treba ponovno uvesti hormonsku terapiju. „Sindrom obustave steroida” koji može izgledati nepovezan sa adrenokortikalnom insuficijencijom, može se takođe javiti posle naglog prekida terapije glukokortikoidima. Ovaj sindrom uključuje simptome kao što su: anoreksija, mučnina,

povraćanje, letargija, glavobolja, groznica, bolovi u zglobovima, deskvamacija, mijalgija, gubitak telesne mase i/ili hipotenzija. Smatra se da ova dejstva nastaju kao posledica naglih promena koncentracije pre nego niskih nivoa kortikosteroida. Zbog toga što glukokortikoidi mogu izazvati ili pogoršati Kušingov sindrom, glukokortikoide treba izbegavati kod pacijenata sa Kušingovom bolešću. Postoji pojačan efekat kortikosteroida kod pacijenata sa hipotireoidizmom.

21. Dejstva na srce: Neželjena dejstva glukokortikoida na kardiovaskularnom sistemu, kao što su dislipidemija i hipertenzija, mogu uticati na pacijente sa postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika na pojavu dodatnih kardiovaskularnih efekata, ukoliko se primenjuju visoke doze u dužem vremenskom periodu. U skladu s tim, kortikosteroide treba primenjivati promišljeno kod ovih pacijenata i obratiti pažnju na modifikaciju rizika i dodatno kardiološko praćenje, ukoliko je neophodno. Primena manjih doza može smanjiti incidencu komplikacija kortikosteroidne terapije. Sistemske kortikosteroide treba primenjivati sa oprezom i samo ukoliko je zaista neophodno, u slučajevima kongestivne srčane insuficijencije.
22. Ostalo: S obzirom na to da komplikacije terapije glukokortikoidima zavise od jačine doze i dužine terapije odluka zasnovana na proceni korist/rizik mora biti doneta u svakom pojedinačnom slučaju kako u pogledu jačine doze i dužine terapije tako i u pogledu eventualne primene dnevne ili intermitentne primene leka.  
Najmanju moguću dozu kortikosteroida treba primeniti u cilju kontrole stanja koje se leči i kada je smanjenje doze moguće, ono treba da je postepeno.  
Istovremena primena CYP3A inhibitora, uključujući lekove koji sadrže kobicistat, očekivano povećava rizik od nastanka sistemskih neželjenih efekata. Ove kombinacije treba izbegavati osim ukoliko potencijalna korist prevazilazi povećani rizik od nastanka neželjenih dejstava koji su posledica primene sistemskih kortikosteroida; u tim slučajevima pacijente treba pratiti zbog mogućeg nastanka neželjenih efekata sistemske kortikosteroidne terapije (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).  
Aspirin i nesteroidne antiinflamatorne lekove treba primenjivati sa oprezom istovremeno sa kortikosteroidima (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).
23. Prijavljen je Kapošijev sarkom kod pacijenata koji su primali kortikosteroidnu terapiju. Prekid primene kortikosteroida može dovesti do kliničke remisije.
24. Kortikosteroide treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa epilepsijom.
25. Visoke doze kortikosteroida mogu izazvati akutni pankreatitis.

Ne postoji opšta saglasnost o tome da li su kortikosteroidi per se odgovorni za peptičke ulkuse koji se javljaju tokom terapije; međutim, terapija glukokortikoidima može maskirati simptome peptičkog ulkusa tako da perforacija ili hemoragija mogu nastati bez značajnog bola.

Terapija glukokortikoidima može maskirati peritonitis ili druge znakove ili simptome udružene sa gastrointestinalnim poremećajima kao što su perforacija, opstrukcija ili pankreatitis. U kombinaciji sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), rizik od nastanka gastrointestinalnih ulceracija je povećan.

Hidrokortizon može izazvati povećanje krvnog pritiska, retenciju soli i vode i povećanu ekskreciju kalijuma. Ograničenje unosa soli u ishrani i nadoknada kalijuma mogu biti neophodni. Svi kortikosteroidi povećavaju izlučivanje kalcijuma.

#### *Mere opreza:*

Poseban oprez je potreban kada se razmatra primena sistemskih kortikosteroida kod pacijenata sa sledećim stanjima i tada je neophodno često praćenje pacijenta.

1. Osteoporoza je generalno udružena sa dugotrajnom primenom velikih doza glukokortikoida. Kortikosteroide treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa osteoporozom (u posebnom riziku su žene u post-menopauzi).
2. Hipertenzija.
3. Postojeći ili u anamnezi prisutni teški afektivni poremećaji (posebno prethodna steroidna psihoza).

4. Kortikosteroidi, uključujući hidrokortizon, mogu povećati glikemiju u krvi, pogoršati već postojeći dijabetes i stvoriti predispoziciju kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji za nastanak dijabetes melitusa (ili u porodičnoj anamnezi prisutan dijabetes).
5. Tuberkuloza u anamnezi.
6. Glaukom (ili glaukom u porodičnoj anamnezi).
7. Prethodna miopatija indukovana kortikosteroidima.
8. Insuficijencija jetre ili ciroza.
9. Kortikosteroide treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom.
10. Epilepsija.
11. Peptička ulceracija.
12. Sveže intestinalne anastomoze.
13. Predispozicija za tromboflebitis.
14. Apsces ili druge piogene infekcije.
15. Ulcerozni kolitis.
16. Divertikulitis.
17. Miastenija gravis.
18. Egzantematozna oboljenja.

#### Pedijatrijska populacija

Kortikosteroidi izazivaju usporen rast kod novorođenčadi, u detinjstvu i adolescenciji, koji može biti ireverzibilan. Terapija treba da je ograničena na minimalnu dozu u toku najkraćeg vremena. Rast i razvoj novorođenčadi i dece na produženoj kortikosteroidnoj terapiji treba pažljivo pratiti. Rast može biti usporen kod dece koja primaju dugotrajnu, dnevno podeljenu dozu glukokortikoidne terapije. Primena steroida na ovaj način treba da je ograničena na najozbiljnije indikacije. Novorođenčad i deca na produženoj kortikosteroidnoj terapiji su u posebnom riziku od nastanka povišenog intrakranijalnog pritiska. Visoke doze kortikosteroida mogu izazvati pankreatitis kod dece.

#### Primena kod starijih osoba

Najčešća neželjena dejstva sistemskih kortikosteroida mogu biti udruženi sa ozbiljnim posledicama u starijem životnom dobu, kao što su osteoporoza, hipertenzija, hipokalemija, dijabetes, prijemčivost na infekcije i istanjenost kože. Potreban je strog klinički nadzor kako bi se izbegle po život opasne reakcije.

Lek sadrži benzilalkohol

Zabranjeno je davanje Hidrokortizona prevremeno rođenim bebama ili novorođenčadima. Može izazvati toksične reakcije ili anafilaktičke reakcije kod dece do 3 godine starosti.

Lek sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

#### **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

1. Hidrokortizon se metaboliše preko  $11\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaze tip 2 ( $11\beta$ -HSD2) i citohroma P450 (CYP) 3A4 enzima. CYP3A4 enzim katalizuje  $6\beta$ -hidroksilaciju steroida, esencijalnu fazu I metabolizma i endogenih i sintetskih kortikosteroida. Mnoga druga jedinjenja su takođe supstrati CYP3A4, od kojih je za neke (kao i za neke druge lekove) pokazano da menjaju metabolizam glukokortikoida indukcijom (ushodna regulacija) ili inhibicijom CYP3A4 enzima.
2. CYP3A4 inhibitori - mogu smanjiti hepatski klirens i povećati koncentraciju hidrokortizona u plazmi. U prisustvu CYP3A4 inhibitora (npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin i sok od grejpfruta), može biti potrebna titracija doze hidrokortizona kako bi se izbegla steroidna toksičnost.
3. CYP3A4 induktori – mogu povećati hepatski klirens i smanjiti koncentraciju hidrokortizona u plazmi. U prisustvu CYP3A4 induktora (npr. rifampin, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin), može biti neophodno povećanje doze hidrokortizona kako bi se postigao željeni terapijski odgovor.
4. CYP3A4 supstrati - U prisustvu nekog drugog CYP3A4 substrata, može postojati uticaj na hepatski klirens metilprednizolona, sa neophodnim prilagođavanjem doze. Postoji povećana mogućnost pojave neželjenih dejstva svakog leka pojedinačno kada se primenjuju istovremeno.

5. Dejstva koji nisu posredovani preko CYP3A4 - Druge interakcije i dejstva koja se javljaju tokom primene metilprednizolona su opisani u tabeli 1, u nastavku.

Tabela 1 sadrži spisak i opis najčešćih i/ili klinički važnih interakcija ili dejstava pri primeni sa hidrokortizonom.

**Tabela 1. Važne interakcije (sa lekom ili supstancom)/efekti hidrokortizona**

Klasa lekova ili tip – lek ili supstanca	Interakcija/dejstvo
Antibakterijski lek - izoniazid	CYP3A4 inhibitor
Antibiotik, antituberkulotik – rifampin	CYP3A4 induktor
Antikoagulansi (oralni)	Dejstvo kortikosteroida na oralne antikoagulanse je promenljiv. Postoje izveštaji o pojačanom kao i o smanjenom dejstvu antikoagulanasa kada se primenjuju istovremeno sa kortikosteroidima. Prema tome, parametre koagulacije treba pratiti kako bi se održao željeni antikoagulantni efekat.
Antikonvulzivi – karbamazepin	CYP3A4 induktor (i substrat)
Antikonvulzivi – fenobarbital, fenitoin	CYP3A4 induktori
Antiholinergički lekovi – neuromišićni blokatori	Kortikosteroidi mogu uticati na dejstvo antiholinergičkih lekova. <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Prijavljena je akutna miopatija pri istovremenoj primeni visokih doza kortikosteroida i antiholinergika, kao što su neuromišićni blokatori (videti odeljak <i>Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>, deo Dejstva na mišićno-koštani sistem, za dodatne informacije).</li> <li>2) Antagonizam efekata neuro-mišićnih blokatora pankuronijuma i vekuronijuma su prijavljeni kod pacijenata koji primaju kortikosteroide. Ova interakcija se može očekivati sa svim kompetitivnim nervno-mišićnim blokatorima.</li> </ol>
Antiholinesterazni lekovi	Steroidi mogu smanjiti dejstva antiholinesteraza kod miastenije gravis.
Antidijabetici	Zbog toga što kortikosteroidi mogu povećati koncentracije glukoze u krvi, može biti potrebno podešavanje doze antidijabetičnih lekova.
Antiemetici - aprepitant, fosaprepitant	CYP3A4 inhibitori (i supstrati)
Antifungalni lekovi – itrakonazol, ketokonazol	CYP3A4 inhibitori (i supstrati)
Antivirusni lekovi – inhibitori HIV proteaze	CYP3A4 inhibitori (i supstrati) <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Inhibitori proteaze, kao što su indinavir i ritonavir, mogu povećati koncentracije kortikosteroida u plazmi.</li> <li>2) Kortikosteroidi mogu indukovati metabolizam inhibitora HIV proteaze što dovodi do smanjenja njihove koncentracije u plazmi.</li> </ol>
Lek koji podstiče farmakokinetiku – kobicistat	CYP3A4 inhibitori
Inhibitori aromataze - aminoglutetimid	Aminoglutetimid – indukcija adrenalne supresije



	može dovesti do egzacerbacije endokrinih poremećaja koji su izazvani produženom glukokortikoidnom terapijom.
Blokator kalcijumovih kanala – diltiazem	CYP3A4 inhibitor (i supstrat)
Kardiotonični glikozidi – digoksin	Istovremena primena kortikosteroida sa kardiotoničnim glikozidima može povećati mogućnost aritmija ili toksičnosti digitalisa udruženom sa hipokalemijom. Kod svih pacijenata koji uzimaju bilo koju od navedenih kombinacija lekova, koncentraciju elektrolita u serumu, posebno kalijuma, treba pažljivo nadzirati.
Estrogeni (uključujući oralne, kontraceptivna sredstva koja sadrže estrogene)	CYP3A4 inhibitor (i supstrat) Estrogeni mogu povećati dejstvo hidrokortizona koncentraciju transkortina i tako smanjiti količinu hidrokortizona koji se može metabolisati. Podešavanje doziranja za hidrokortizon može biti potrebno, ako se estrogeni dodaju ili ukidaju iz postojećeg režima doziranja.
Sok od grejpfruta	CYP3A4 inhibitor
Imunosupresiv – ciklosporin	CYP3A4 inhibitor (i supstrat) Povećana aktivnost i ciklosporina i kortikosteroida se može javiti kada se primenjuju istovremeno. Prijavljene su konvulzije pri istovremenoj primeni.
Imunosupresiv – ciklofosamid, takrolimus	CYP3A4 supstrati
Makrolidni antibakterijski lek – klaritromicin, eritromicin	CYP3A4 inhibitori (i supstrati)
Makrolidni antibakterijski lek - troleandomicin	CYP3A4 inhibitor
NSAIL – visoke doze aspirina (acetilsalicilna kiselina)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Može doći do povećanja incidence gastrointestinalnog krvarenja i ulceracija kada se kortikosteroidi primenjuju istovremeno sa NSAIL.</li> <li>2) Kortikosteroidi mogu povećati klirens visokih doza aspirina, što može dovesti do smanjenja nivoa salicilata u serumu. Prekid terapije kortikosteroidom može dovesti do povišenih nivoa salicilata u serumu, što vodi povećanju rizika od toksičnosti salicilata.</li> </ol>
Lekovi koji dovode do deplecije kalijuma	Kada se kortikosteroidi primenjuju istovremeno sa lekovima koji dovode do deplecije kalijuma (npr. diuretici), pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti nastanka hipokalemije. Takođe postoji povećan rizik od hipokalemije pri istovremenoj primeni kortikosteroida sa amfotericinom B, ksantinima ili beta2-agonistima. Prijavljeni su slučajevi u kojima je istovremena primena amfotericina B i hidrokortizona bila praćena uvećanjem srca i kongestivnom srčanom insuficijencijom.

## Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Sposobnost kortikosteroida da prolaze placentu varira između različitih lekova iz ove grupe. Hidrokortizon prolazi placentu. Nema podataka da primena kortikosteroida dovodi do povećane incidence kongenitalnih anomalija kada se primenjuju kod trudnica. Neke studije na životinjama su pokazale da kortikosteroidi dati gravidnim životinjama mogu izazvati malformacije fetusa uključujući rasep nepca, intrauterini zastoj u rastu i efekte na rast i razvoj mozga. Na osnovu rezultata ispitivanja na laboratorijskim životinjama, postoji veoma mali rizik od nastanka rasepa nepca i intrauterinog usporjenja rasta kod fetusa.

Hipoadrenalizam se može, teoretski, javiti kod novorođenčadi koja su prenatalno bila izložena kortikosteroidima. Novorođenčad majki koje su dobijale ovu terapiju tokom trudnoće treba opservirati u pogledu znakova hipoadrenalizma i preduzeti odgovarajuće mere ukoliko se ovi znaci pojave. Kada su međutim, kortikosteroidi neophodni, pacijentkinje koje su u normalnoj trudnoći, treba lečiti kao da nisu trudne. Pacijentkinje sa pre-eklampsijom ili retencijom tečnosti treba pažljivo pratiti.

Neke retrospektivne studije su pokazale povećanu incidencu novorođenčadi sa smanjenom telesnom masom rođene od majki koje su primale kortikosteroide. U humanoj populaciji, rizik od pojave male telesne mase na rođenju izgleda da je dozno zavisna i može biti sveden na minimum primenom nižih doza kortikosteroida. Primećena je i pojava katarakti kod novorođenčadi rođenih od majki koje su bile na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima tokom trudnoće.

### Dojenje

Kortikosteroidi, uključujući hidrokortizon, se izlučuju u majčinom mleku. Novorođenčad majki koje su primale farmakološke doze steroida treba pratiti pažljivo na znake adrenalne supresije. Hidrokortizon treba primenjivati tokom dojenja samo posle pažljive procene odnosa koristi i rizika za majku i novorođenče.

### Plodnost

Pokazano je da kortikosteroidi mogu da utiču na plodnost kod laboratorijskih životinja (*videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka Sažetka karakteristika leka*).

### **Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Dejstvo kortikosteroida na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama nije sistematski procenjivano. Neželjena dejstva kao što su konvulzije su mogući posle terapije kortikosteroidima. Ukoliko se ovi simptomi jave kod pacijenata, oni ne treba da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

### **Neželjena dejstva**

Incidenca očekivanih neželjenih dejstva udruženih sa primenom kortikosteroida, uključujući osovину hipotalamus-hipofiza-nadbubreg korelira sa relativnom potentnošću leka, dozom, vremenom primene i dužinom terapije (*videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
<i>Infekcije i infestacije</i>	Nepoznato	Oportunističke infekcije, infekcije
<i>Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</i>	Nepoznato	Kapoši sarkom (prijavljen da se pojavljuju kod pacijenata koji primaju terapiju kortikosteroida)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Nepoznato	Leukocitoza
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Nepoznato	Preosetljivost na lek, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija
<i>Endokrini poremećaji</i>	Nepoznato	Kušingoidni izgled lica, hipopituitarizam, steroidni sindrom obustave

<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Nepoznato	Metabolička acidoza, retencija natrijuma, retencija tečnosti, hipokalemijska alkalozna, dislipidemija, smanjena tolerancija na ugljene hidrate, povećane potrebe za insulinom (ili oralnim antidijabeticima), lipomatoza, povećan apetit, gubitak telesne mase
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	Nepoznato	Afektivni poremećaji (uključujući depresiju, euforično raspoloženje, afektivna labilnost, zavisnost od lekova, suicidalna ideacija), psihotični poremećaji (uključujući maniju, deluzije, halucinacije i šizofreniju), mentalni poremećaji, promene ličnosti, konfuzna stanja, anksioznost, promene raspoloženja, neuobičajeno ponašanje, insomnija, iritabilnost
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Nepoznato	Epiduralna lipomatoza, povećan intrakranijalni pritisak sa papiloedemom kod dece (benigna intrakranijalna hipertenzija), epileptični napadi, amnezija, kognitivni poremećaji, vrtoglavica, glavobolja
<i>Poremećaji oka</i>	Nepoznato	Centralna serozna horioretinopatija, katarakta, glaukom, egzoftalmus, povećan intra-okularni pritisak (sa mogućim oštećenjem n. opticus-a), istanjenje rožnjače ili beonjače, egzacerbacija virusnog ili gljivičnog oboljenja oka
<i>Poremećaji uha i lavirinta</i>	Nepoznato	Vertigo
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Nepoznato	Kongestivna srčana insuficijencija (kod prijemčivih pacijenata)
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Nepoznato	Tromboza uključujući tromboembolizam, hipertenzija, hipotenzija
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Nepoznato	Plućne embolije*, štucanje
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Nepoznato	Peptički ulkus (sa mogućom perforacijom i hemoragijom), intestinalna perforacija, akutni pankreatitis, ezofagealne ulceracije, ezofagealna kandidijaza, abdominalna distenzija, abdominalni bol, dijareja, dispepsija, mučnina
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Nepoznato	Angioedem, hirsutizam, petehije, ekhimoze, atrofija kože, eritem, hiperhidroza, pojava modrica, strije, sitnozrnasti osip, pruritus,

		urtikarija, akne, hipopigmentacija kože, teleangiektazije, hiperpigmentacija kože
<i>Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva</i>	Nepoznato	Mišićna slabost, mijalgija, miopatija, mišićna atrofija, osteoporoza, avaskularna osteonekroza, patološke frakture, neuropatska artropatija, artralgiya, usporenje rasta.
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Nepoznato	Poremećaj menstrualnog ciklusa, amenoreja
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Nepoznato	Poremećaj procesa zarastanja rana, periferni edem, umor, sterilni absces, osećaj slabosti, reakcije na mestu primene injekcije
<i>Ispitivanja</i>	Nepoznato	Povećanje vrednosti alanin i aspartat aminotransferaze (ALT, AST), sniženje kalijuma u krvi, povećanje alkalne fosfataze u krvi, povećanje kalcijuma u urinu, povećanje uree u krvi, supresija reakcija na kožne probe
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Nepoznato	Kompresivne frakture kičme, ruptura tetiva

\* Prijavljeno kod osoba koje su u riziku od nastanka tromboze/sa drugim faktorima za nastanak tromboze.

Učestalost neželjenih dejstava može biti: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **Preoziranje**

Nije poznat klinički sindrom akutnog preoziranja kortikosteroidima. Po preoziranju, mogućnost nastanka adrenalne supresije treba onemogućiti postepenim smanjenjem doze tokom vremena. Dalje traumatske epizode tokom tog perioda mogu zahtevati posebnu suportivnu terapiju. Hidrokortizon se može ukloniti dijalizom. U slučaju preoziranja, ne postoji specifičan antidot; terapija je suportivna i simptomatska.

## FARMACEUTSKI PODACI

### Lista pomoćnih supstanci

#### *Prašak:*

- Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat;
- Dinatrijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
- Natrijum-hidroksid.

#### *Rastvarač:*

- Benzilalkohol;
- Voda za injekcije.

### Inkompatibilnost

Nisu poznate inkompatibilije.

### Rok upotrebe

5 godina.

*Rok upotrebe nakon rekonstitucije:* rastvor upotrebiti odmah.

#### **Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.  
Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak *Rok upotrebe*.

### Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je:

za prašak za rastvor za injekciju: staklena bočica (hidrolitičke otpornosti tip I) sa gumenim čepom i Al-kapicom sa zaštitnim flip-off zatvaračem

za rastvarač: ampula od 2 mL od bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip I) sa plavim prstenom.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 1 bočica sa praškom, 1 ampula sa rastvaračem i Uputstvo za lek.

#### **Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.