

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CORTIZOBEN 10 mg/ml Πόσιμο Διάλυμα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 1 ml διαλύματος περιέχει 10 mg πρεδνιζολόνης (ως νατριούχο φωσφορική πρεδνιζολόνη).

Περιέχει 2 mg παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα, 0,22 mg παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα και 4 mg νατρίου ανά 1 ml πόσιμου διαλύματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο έως κιτρινωπό πόσιμο διάλυμα με χαρακτηριστικό άρωμα πορτοκαλιού.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ένα ευρύ φάσμα ασθενειών μπορεί μερικές φορές να απαιτήσει θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Μερικές από τις κύριες ενδείξεις είναι:

- βρογχικό άσθμα, σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αναφυλαξία, ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, δερματομυοσίτιδα, μικτή νόσος του συνδετικού ιστού (εκτός της συστηματικής σκλήρυνσης), οξείας πολυαρτηρίτιδα
- φλεγμονώδεις παθήσεις του δέρματος, συμπεριλαμβανομένων της κοινής πέμφιγας, του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς και του γαγγραινώδους πυοδέρματος,
- νεφρωσικό σύνδρομο με ελάχιστες αλλοιώσεις, οξεία διάμεση νεφρίτιδα,
- ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn, σαρκοείδωση,
- ρευματική καρδίτιδα,
- αιμολυτική αναιμία (αυτοάνοση), οξεία λεμφοβλαστική και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, κακοήθες λέμφωμα, πολλαπλό μυέλωμα, ιδιοπαθής θρομβοκυτταροπενική πορφύρα,
- ανοσοκαταστολή σε μεταμόσχευση.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δοσολογία που θα δώσει ένα αποδεκτό αποτέλεσμα (βλέπε παράγραφο 4.4). Όταν είναι δυνατόν να μειωθεί η δοσολογία, αυτό πρέπει να γίνεται σταδιακά. Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας οποιοδήποτε συνοδό νόσημα, τραύμα ή χειρουργική επέμβαση θα απαιτήσει μια προσωρινή αύξηση της δοσολογίας. Εάν έχει διακοπεί η αγωγή με τα κορτικοστεροειδή μετά από παρατεταμένη θεραπεία, ίσως χρειαστεί προσωρινά η επανεισαγωγή τους.

**Ενήλικες:** Η δόση που χρησιμοποιείται θα εξαρτηθεί από τη νόσο, τη σοβαρότητά της και την κλινική ανταπόκριση που λαμβάνεται. Τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα είναι μόνο για καθοδήγηση. Συνήθως χρησιμοποιείται η διηρημένη δοσολογία.

**Βραχυχρόνια θεραπεία:** 20mg (2ml) έως 30mg (3ml) ημερησίως για τις πρώτες λίγες ημέρες, στη συνέχεια μείωση της ημερήσιας δοσολογίας κατά 2,5mg (0,25ml) ή 5mg (0,5 ml) κάθε δύο με πέντε ημέρες, ανάλογα με την ανταπόκριση.

**Ρευματοειδής αρθρίτιδα:** 7,5mg (0,75 ml) έως 10 mg (1ml) ημερησίως. Για θεραπεία συντήρησης χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση.

**Στις περισσότερες από τις υπόλοιπες καταστάσεις:** 10 mg (1ml) έως 100mg (10 ml) ημερησίως για μία έως τρεις εβδομάδες, στη συνέχεια μειώνοντας στην ελάχιστη αποτελεσματική δόση.

**Παιδιατρικός πληθυσμός:** Μπορούν να χρησιμοποιηθούν κλάσματα της δόσης των ενηλίκων (π.χ. 75% στα 12 έτη, 50% στα 7 έτη και 25% στο 1 έτος), αλλά πρέπει να δοθεί η δέουσα βαρύτητα στους κλινικούς παράγοντες.

Το Cortizoben Πόσιμο Διάλυμα μπορεί να δοθεί στην αρχή της θεραπείας της οξείας κρίσης άσθματος σε παιδιά. Για παιδιά άνω των 5 ετών χρησιμοποιείται μια δόση 30-40mg (3-4ml) πρεδνιζολόνης. Για παιδιά ηλικίας 2-5 ετών χρησιμοποιείται μια δόση 20mg (2ml) πρεδνιζολόνης. Αυτά που λαμβάνουν ήδη δόση συντήρησης με δισκία στεροειδών θα πρέπει να λαμβάνουν 2mg/kg πρεδνιζολόνης έως τη μέγιστη δόση των 60mg (6ml). Η δόση της πρεδνιζολόνης μπορεί να επαναληφθεί στα παιδιά που κάνουν έμετο. Ωστόσο θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση ενδοφλέβιων στεροειδών σε παιδιά που δεν είναι σε θέση να διατηρήσουν την αγωγή που λαμβάνεται από το στόμα. Η θεραπεία για έως και τρεις ημέρες είναι συνήθως επαρκής, αλλά η διάρκεια της αγωγής θα πρέπει να προσαρμόζεται στον αριθμό των ημερών που απαιτούνται για την επίτευξη της ανταπόκρισης. Δεν υπάρχει καμία ανάγκη για σταδιακή μείωση της δόσης στο τέλος της θεραπείας.

Για παιδιά κάτω των 2 ετών, το πόσιμο διάλυμα πρεδνιζολόνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί νωρίς στη διαχείριση των μέτριων έως σοβαρών επεισοδίων του οξέος άσθματος σε νοσοκομειακό περιβάλλον, σε δόση των 10 mg (1ml) για έως τρεις ημέρες.

Τρόπος χορήγησης: Από του στόματος

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Συστηματικές λοιμώξεις εκτός εάν χορηγείται ειδική αντιλοιμώδης θεραπεία.
- Εμβολιασμός με ζώντες ιούς.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Σε ασθενείς που έχουν λάβει περισσότερη από τη φυσιολογική δόση συστηματικών κορτικοστεροειδών (περίπου 7,5 mg πρεδνιζολόνης ή ισοδύναμη) για περισσότερο από τρεις εβδομάδες, η διακοπή της αγωγής δεν θα πρέπει να είναι απότομη. Το πώς θα πρέπει να πραγματοποιηθεί η μείωση της δόσης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το εάν είναι πιθανό να υποτροπιάσει η ασθένεια καθώς μειώνεται η δόση των συστηματικών κορτικοστεροειδών. Μπορεί να χρειαστεί κλινική αξιολόγηση της νόσου κατά τη διάρκεια της διακοπής. Εάν η νόσος είναι απίθανο να υποτροπιάσει με τη διακοπή των συστηματικών κορτικοστεροειδών αλλά υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με καταστολή του άξονα ΥΥΕ, η δόση των συστηματικών κορτικοστεροειδών μπορεί να μειωθεί γρήγορα στις φυσιολογικές δόσεις. Μόλις επιτευχθεί μία ημερήσια δόση ισοδύναμη με 7,5 mg (0,75 ml) πρεδνιζολόνης, η μείωση της δόσης θα πρέπει να είναι πιο αργή για να επιτρέψει την ανάκαμψη του άξονα ΥΥΕ.

Η απότομη διακοπή της συστηματικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή που συνεχίστηκε έως και τρεις εβδομάδες είναι κατάλληλη εάν θεωρηθεί ότι η ασθένεια είναι απίθανο να υποτροπιάσει. Η απότομη διακοπή δόσεων πρεδνιζολόνης έως 40mg ημερησίως ή ισοδύναμων για τρεις εβδομάδες είναι απίθανο να οδηγήσει σε κλινικά σχετική καταστολή του άξονα ΥΥΕ, στην πλειοψηφία των ασθενών. Στις ακόλουθες ομάδες ασθενών, η σταδιακή διακοπή της θεραπείας με συστηματικά κορτικοστεροειδή θα πρέπει να εξετάζεται ακόμη και μετά από αγωγή που διαρκεί τρεις εβδομάδες ή λιγότερο:

- Σε ασθενείς που ελάμβαναν επανειλημμένως αγωγή με συστηματικά κορτικοστεροειδή, ιδιαίτερα εάν η διάρκεια ήταν για περισσότερο από τρεις εβδομάδες.
- Όταν έχει συνταγογραφηθεί ένα σύντομο σχήμα μέσα σε ένα έτος από τη διακοπή της μακροχρόνιας θεραπείας (μήνες ή χρόνια).

- Σε ασθενείς με ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων που οφείλεται σε άλλους λόγους εκτός της εξωγενούς θεραπείας με κορτικοστεροειδή, οι οποίοι έχουν διακόψει την αγωγή μετά από παρατεταμένη θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να επανεισαχθούν προσωρινά.
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις των συστηματικών κορτικοστεροειδών μεγαλύτερες των 40 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως (ή ισοδύναμες).
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν επανειλημμένως δόσεις το βράδυ.

Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν επάνω τους κάρτες «θεραπεία με στεροειδή», οι οποίες θα παρέχουν σαφείς οδηγίες για τις προφυλάξεις που θα πρέπει να λαμβάνονται για να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος και οι οποίες θα παρέχουν λεπτομέρειες σχετικά με τον συνταγογράφο ιατρό, το φάρμακο, τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας.

Αναπτύσσεται ατροφία του φλοιού των επινεφριδίων κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας και μπορεί να διαρκέσει για χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η διακοπή των κορτικοστεροειδών μετά από παρατεταμένη θεραπεία πρέπει για τον λόγο αυτό να είναι πάντα σταδιακή για να αποφευχθεί οξεία ανεπάρκεια των επινεφριδίων, που μειώνεται σταδιακά με το πέρασμα των εβδομάδων ή μηνών ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας, τυχόν συνοδό νόσημα, τραύμα ή χειρουργική επέμβαση θα απαιτήσει μια προσωρινή αύξηση στη δοσολογία. Εάν έχει διακοπεί η αγωγή με τα κορτικοστεροειδή μετά από παρατεταμένη θεραπεία, ίσως χρειαστεί προσωρινά η επανεισαγωγή τους.

Καταστολή του άξονα ΥΥΕ και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για την ελάχιστη χρονική περίοδο και χορηγώντας την ημερήσια δόση εφάπαξ το πρωί ή όποτε είναι δυνατόν εφάπαξ το πρωί σε εναλλασσόμενες ημέρες. Απαιτείται ο συχνός έλεγχος του ασθενούς για να τιτλοποιηθεί κατάλληλα η δόση έναντι της δραστηριότητας της νόσου (βλ. παράγραφο 4.2).

Η καταστολή της φλεγμονώδους ανταπόκρισης και της λειτουργίας του ανοσοποιητικού αυξάνουν την ευαισθησία σε λοιμώξεις και τη σοβαρότητά τους. Η κλινική εικόνα μπορεί συχνά να είναι άτυπη και σοβαρές λοιμώξεις, όπως η σηψαιμία και η φυματίωση μπορεί να συγκαλύπτονται και μπορεί να φτάσουν σε προχωρημένο στάδιο πριν αναγνωριστούν.

Η ανεμευλογία είναι ιδιαίτερα ανησυχητική δεδομένου ότι αυτή η συνήθως μικρής σημασίας ασθένεια μπορεί να αποβεί μοιραία σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Ασθενείς χωρίς σαφή ιστορικό ανεμευλογιάς πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν τη στενή προσωπική επαφή με άτομα με ανεμευλογία ή έρπη ζωστήρα και αν εκτεθούν σε αυτές τις ασθένειες θα πρέπει να αναζητήσουν άμεση ιατρική συμβουλή. Εάν ο ασθενής είναι ένα παιδί θα πρέπει να δοθεί η παραπάνω συμβουλή στους γονείς. Παθητική ανοσοποίηση με ανοσοσφαιρίνη ανεμευλογιάς ζωστήρα (VZIG) απαιτείται από τους ασθενείς που δεν έχουν εμβολιαστεί και εκτίθενται στη νόσο, οι οποίοι λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή ή που τα έχουν χρησιμοποιήσει κατά τους προηγούμενους τρεις μήνες. Αυτή θα πρέπει να δοθεί μέσα σε 10 ημέρες από την έκθεση στην ανεμευλογία. Αν η διάγνωση της ανεμευλογιάς επιβεβαιωθεί, η νόσος απαιτεί εξειδικευμένη περίθαλψη και επείγουσα θεραπεία.

Τα κορτικοστεροειδή δεν θα πρέπει να διακόπτονται και η δόση μπορεί να αυξηθεί.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ώστε να λαμβάνουν ιδιαίτερη μέριμνα για την αποφυγή της έκθεσης στην ιλαρά και να αναζητούν άμεση συμβουλή εάν εκτεθούν σε αυτή. Μπορεί να απαιτηθεί προφύλαξη με ενδομυϊκή φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη.

Τα εμβόλια ζώντων ιών δεν πρέπει να χορηγούνται σε άτομα με μειωμένη ανοσολογική ανταπόκριση που προκαλείται από υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών. Η αντισωματική απάντηση σε άλλα εμβόλια μπορεί να είναι μειωμένη.

Το σάρκωμα Kaposi έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η διακοπή των κορτικοστεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε κλινική ύφεση.

Λόγω της δυνατότητας κατακράτησης υγρών, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα όταν τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή υπέρταση ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επιδεινώσουν το σακχαρώδη διαβήτη, την οστεοπόρωση, την υπέρταση, το γλαύκωμα και την επιληψία και ως εκ τούτου, οι ασθενείς με αυτές τις παθήσεις ή με οικογενειακό ιστορικό σε αυτές τις παθήσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

Απαιτείται φροντίδα και είναι αναγκαία η συχνή παρακολούθηση του ασθενούς όταν υπάρχει ιστορικό σοβαρών συναισθηματικών διαταραχών (ιδιαίτερα όταν υπάρχει προηγούμενο ιστορικό ψύχωσης από στεροειδή), προηγούμενη μυοπάθεια από στεροειδή, πεπτικό έλκος, υποθυρεοειδισμό, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σε ασθενείς με ιστορικό φυματίωσης.

Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, τα επίπεδα των κορτικοστεροειδών στο αίμα μπορεί να είναι αυξημένα, όπως και με άλλα φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται στο ήπαρ. Ως εκ τούτου, η συχνή παρακολούθηση του ασθενούς είναι απαραίτητη.

*Παιδιατρικός πληθυσμός:* Τα κορτικοστεροειδή προκαλούν δοσοεξαρτώμενη καθυστέρηση της ανάπτυξης κατά τη βρεφική ηλικία, την παιδική ηλικία και την εφηβεία, που μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη.

*Χρήση σε Ηλικιωμένους:* Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των συστηματικών κορτικοστεροειδών μπορεί να σχετίζονται με πιο σοβαρές συνέπειες στη μεγάλη ηλικία, ειδικά οστεοπόρωση, υπέρταση, υποκαλιαιμία, διαβήτη, ευαισθησία σε λοιμώξεις και λέπτυνση του δέρματος. Απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση ώστε να αποφευχθούν απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις.

Οι ασθενείς και/ή οι φροντιστές θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι δυνητικά σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με συστηματικά στεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται μέσα σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Ο κίνδυνος μπορεί να είναι υψηλότερος με υψηλές δόσεις/συστηματική έκθεση (βλέπε επίσης παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης), αν και τα επίπεδα της δόσης δεν επιτρέπουν την πρόβλεψη της έναρξης, τον τύπο, τη σοβαρότητα ή τη διάρκεια των αντιδράσεων. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρούν είτε μετά τη μείωση της δόσης ή με τη διακοπή του φαρμάκου, αν και ειδική θεραπεία μπορεί να είναι αναγκαία. Οι ασθενείς/φροντιστές θα πρέπει να ενθαρρύνονται να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν εμφανισθούν ανησυχητικά ψυχολογικά συμπτώματα, ειδικά αν υπάρχει υποψία για καταθλιπτική διάθεση ή αυτοκτονικό ιδεασμό. Οι ασθενείς/φροντιστές θα πρέπει επίσης να είναι σε εγρήγορση για πιθανές ψυχιατρικές διαταραχές που μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη σταδιακή μείωση της δόσης/τη διακοπή των συστηματικών στεροειδών, αν και τέτοιες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σπάνια.

Ιδιαίτερη φροντίδα απαιτείται όταν εξετάζεται η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με υπάρχον ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών συναισθηματικών διαταραχών στους ίδιους ή στους συγγενείς τους πρώτου βαθμού. Αυτές θα περιλαμβάνουν καταθλιπτική ή μανιοκαταθλιπτική νόσο και ψύχωση από προηγούμενη χρήση στεροειδών.

Το Cortizoben Πόσιμο Διάλυμα περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα και παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα και μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανά όψιμες) και κατ' εξαίρεση βρογχοσπασμό.

Περιέχει επίσης περίπου 4mg νατρίου ανά 1ml πόσιμου διαλύματος και 40mg νατρίου ανά 10 ml πόσιμου διαλύματος. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα με ελεγχόμενο νάτριο.

#### *Οπτική διαταραχή*

Ενδέχεται να αναφερθεί οπτική διαταραχή με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα, όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες, όπως κεντρική

ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

#### *Νεφρική κρίση σκληροδέρματος*

Σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση απαιτείται προσοχή λόγω αυξημένης συχνότητας εμφάνισης (πιθανόν θανατηφόρας) νεφρικής κρίσης σκληροδέρματος, η οποία συνοδεύεται από υπέρταση και μειωμένη ποσότητα ούρων, με τη χορήγηση ημερήσιας δόσης 15 mg πρεδνιζολόνης ή και μεγαλύτερης. Ως εκ τούτου, η αρτηριακή πίεση και η νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού) πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Όταν πιθανολογείται ύπαρξη νεφρικής κρίσης, η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

Η ριφαμπικίνη, ριφαβουτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτόνη, φαινοτοΐνη, πριμιδόνη, εφεδρίνη και αμινογλουτεθιμίδη ενισχύουν το μεταβολισμό των κορτικοστεροειδών και η θεραπευτική δράση τους μπορεί να μειωθεί.

Η μιφεπριστόνη μπορεί να μειώσει την δράση των κορτικοστεροειδών για 3-4 ημέρες.

Η ερυθρομυκίνη και η κετοκοναζόλη μπορεί να αναστείλουν τον μεταβολισμό κάποιων κορτικοστεροειδών.

Η κυκλοσπορίνη αυξάνει τη συγκέντρωση της πρεδνιζολόνης στο πλάσμα. Η ίδια επίδραση είναι δυνατή με τη ριτοναβίρη.

Τα οιστρογόνα και τα άλλα από του στόματος αντισυλληπτικά μπορεί να ενισχύσουν τις επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών και μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας εάν τα από του στόματος αντισυλληπτικά προστίθενται ή αφαιρούνται από το σταθερό δοσολογικό σχήμα.

Τα επιθυμητά αποτελέσματα των υπογλυκαιμικών παραγόντων (συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης), των αντιυπερτασικών και των διουρητικών ανταγωνίζονται από τα κορτικοστεροειδή.

Η αυξητική επίδραση της σωματοτροπίνης μπορεί να ανασταλεί από την ταυτόχρονη χρήση των κορτικοστεροειδών.

Τα στεροειδή μπορεί να μειώσουν τις επιδράσεις των αντιχολινεστερασών στη μυασθένεια gravis και των σκιαγραφικών μέσων για χολοκυστογραφία.

Η αποτελεσματικότητα των κουμαρινικών αντιπηκτικών και της βαρφαρίνης μπορεί να ενισχυθεί με την ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και απαιτείται στενή παρακολούθηση του INR ή του χρόνου προθρομβίνης για να αποφευχθεί η αυθόρμητη αιμορραγία.

Η ταυτόχρονη χρήση της ασπιρίνης και των Μη-Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ) με κορτικοστεροειδή αυξάνει τον κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας και εξέλκωσης.

Η νεφρική κάθαρση των σαλικυλικών αυξάνεται με τη χρήση κορτικοστεροειδών και η διακοπή των στεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε δηλητηρίαση από σαλικυλικά.

Τα υποκαλιαιμικά αποτελέσματα της ακεταζολαμίδης, των διουρητικών της αγκύλης, των θειαζιδικών διουρητικών και της καρβενoxολόνης ενισχύονται με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Ο κίνδυνος

υποκαλιαιμίας αυξάνεται με τη χρήση θεοφυλλίνης και αμφοτερικίνης. Τα κορτικοστεροειδή δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με αμφοτερικίνη, εκτός αν απαιτείται για τον έλεγχο των αντιδράσεων.

Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας αυξάνει επίσης εάν υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών δοθούν με υψηλές δόσεις βαμβουτερόλης, φενοτερόλης, φορμοτερόλης, ριτοδρίνης, σαλβουταμόλης, σαλμετερόλης και τερβουταλίνης. Η τοξικότητα των καρδιακών γλυκοσιδών αυξάνεται εάν εμφανιστεί υποκαλιαιμία με τη χρήση κορτικοστεροειδών.

Η ταυτόχρονη χρήση με μεθοτρεξάτη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της αιματολογικής τοξικότητας.

Οι υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών μειώνουν την ανοσολογική απάντηση και έτσι πρέπει να αποφεύγεται η χρήση εμβολίων με ζώντες ιούς (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### **Κύηση**

Η ικανότητα των κορτικοστεροειδών να διαπερνούν τον πλακούντα ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων, ωστόσο το 88% της πρεδνιζολόνης αδρανοποιείται καθώς διαπερνά τον πλακούντα.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε έγκυα πειραματόζωα μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου, που περιλαμβάνουν το λυκόστομα, την καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης και επιδράσεις στην αύξηση του εγκεφάλου και στην ανάπτυξη του. Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η χρήση κορτικοστεροειδών έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών, όπως λυκόστομα στον άνθρωπο. Ωστόσο, όταν χορηγούνται για παρατεταμένες περιόδους ή επανειλημμένα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα κορτικοστεροειδή μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης.

Ο υποαδρεναλισμός μπορεί, θεωρητικά, να εμφανισθεί σε νεογνά μετά από προγεννητική έκθεση σε κορτικοστεροειδή, αλλά συνήθως υποχωρεί αυθόρμητα μετά τη γέννηση και σπάνια είναι κλινικά σημαντικός. Όπως με όλα τα φάρμακα, τα κορτικοστεροειδή πρέπει να συνταγογραφούνται μόνο όταν τα οφέλη για τη μητέρα και το παιδί υπερτερούν των κινδύνων. Ωστόσο, όταν η χρήση των κορτικοστεροειδών είναι απαραίτητη, οι ασθενείς με φυσιολογική εγκυμοσύνη μπορεί να ακολουθούν αγωγή ανάλογη με αυτή που θα ακολουθούσαν εάν δεν ήταν έγκυοι.

Οι ασθενείς με προεκλαμψία ή κατακράτηση υγρών απαιτούν στενή παρακολούθηση.

Καταστολή των επιπέδων των ορμονών έχει περιγραφεί στην εγκυμοσύνη, αλλά η σημαντικότητα αυτού του ευρήματος δεν είναι σαφής.

##### **Θηλασμός**

Τα κορτικοστεροειδή απεκκρίνονται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα. Ωστόσο δόσεις μέχρι 40mg πρεδνιζολόνης ημερησίως είναι απίθανο να προκαλέσουν συστηματικές επιδράσεις στο βρέφος. Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες λάμβαναν υψηλότερες δόσεις από αυτή μπορεί να εμφανίσουν σε ένα βαθμό καταστολή των επινεφριδίων, αλλά τα οφέλη του θηλασμού είναι πιθανό να υπερκαλύψουν οποιοδήποτε θεωρητικό κίνδυνο.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν εφαρμόζεται.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η συχνότητα των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής του υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ), συσχετίζεται με τη σχετική δραστηριότητα του φαρμάκου, τη δοσολογία, το χρόνο χορήγησης και τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να σχετίζονται με τη μακροχρόνια συστηματική χρήση των κορτικοστεροειδών με την ακόλουθη συχνότητα:

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Μη γνωστές	Αυξημένη ευαισθησία και σοβαρότητα των λοιμώξεων με καταστολή των κλινικών συμπτωμάτων και σημείων, ευκαιριακές λοιμώξεις, επανεμφάνιση της αδρανούς φυματίωσης (βλέπε παράγραφο 4.4).
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Μη γνωστές	Σάρκωμα Kaposi έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Η διακοπή των κορτικοστεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε κλινική ύφεση.
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μη γνωστές	Λευκοκυττάρωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές	Έχει αναφερθεί υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας.
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Μη γνωστές	Καταστολή του άξονα ΥΥΕ. Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing. Δυσανεξία στους υδατάνθρακες με αυξημένη ανάγκη για αντι- διαβητική θεραπεία, εκδήλωση λανθάνοντος σακχαρώδους διαβήτη.
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μη γνωστές	Κατακράτηση νατρίου και ύδατος, υποκαλιαιμία, υποκαλιαιμική αλκάλωση, αυξημένη όρεξη, αρνητικό ισοζύγιο πρωτεϊνών και ασβεστίου.
Ψυχιατρικές διαταραχές <sup>a</sup>	Μη γνωστές	Κατάσταση ευφορίας, ψυχολογική εξάρτηση, καταθλιπτική διάθεση, αϋπνία, επιδείνωση της σχιζοφρένειας.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Μη γνωστές	Ζάλη, κεφαλαλγία. Επιδείνωση της επιληψίας.
Οφθαλμικές διαταραχές	Μη γνωστές	Γλαύκωμα, οίδημα της οπτικής θηλής, οπίσθιος υποκάψιος καταρράκτης, κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, εξόφθαλμος, λέπτυνση του κερατοειδούς ή του σκληρού χιτώνα, επιδείνωση των οφθαλμικών λοιμώξεων από ιούς ή μύκητες και όραση, θολή (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Μη γνωστές	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Μη γνωστές	Ρήξη μυοκαρδίου μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (σε επιρρεπείς ασθενείς).
Αγγειακές διαταραχές	Μη γνωστές	Υπέρταση, εμβολή.
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Μη γνωστές	Λόξυγκας.
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Μη γνωστές	Δυσπεψία, ναυτία, έμετος, διάταση της κοιλίας, κοιλιακό άλγος, διάρροια, οισοφαγικό έλκος, καντιντίαση, οξεία παγκρεατίτιδα.

		Πεπτικό έλκος με διάτρηση και αιμορραγία.
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μη γνωστές	Ατροφία του δέρματος, ραγάδες του δέρματος, ακμή, τελαγγειεκτασία, υπερίδρωση, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, υπερτρίχωση.
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μη γνωστές	Μυοπάθεια, οστεοπόρωση, κατάγματα της σπονδυλικής στήλης και των μακρών οστών, οστεονέκρωση μετά από καταστροφή αγγείων, μυαλγία.
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Μη γνωστές	Νεφρική κρίση σκληροδέρματος <sup>β</sup>
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Μη γνωστές	Ακανόνιστη έμμηνος ρύση, αμηνόρροια.
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Μη γνωστές	Καθυστερημένη επούλωση, αίσθημα κακουχίας.
Παρακλινικές εξετάσεις	Μη γνωστές	Αυξημένο σωματικό βάρος.
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Μη γνωστές	Ρήξη τένοντα, μώλωπες (μελάνιασμα).

<sup>α</sup> Ένα ευρύ φάσμα ψυχιατρικών αντιδράσεων που περιλαμβάνουν συναισθηματικές διαταραχές (όπως ευερεθιστότητα, ευφορία, κατάθλιψη και συναισθηματική αστάθεια και σκέψεις αυτοκτονίας), ψυχωσικές αντιδράσεις (που περιλαμβάνουν μανία, παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις και επιδείνωση της σχιζοφρένειας), διαταραχές της συμπεριφοράς, ευερεθιστότητα, άγχος, διαταραχές του ύπνου και νοητική δυσλειτουργία που περιλαμβάνει τη σύγχυση και αμνησία έχουν αναφερθεί. Οι αντιδράσεις είναι συχνές και μπορεί να εμφανισθούν σε ενήλικες και παιδιά. Στους ενήλικες, η συχνότητα των σοβαρών αντιδράσεων έχει εκτιμηθεί ότι είναι 5-6 %. Ψυχολογικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί με τη διακοπή των κορτικοστεροειδών. Η συχνότητα είναι άγνωστη.

<sup>β</sup> Νεφρική κρίση σκληροδέρματος

Στους διάφορους υποπληθυσμούς η συχνότητα εμφάνισης νεφρικής κρίσης σκληροδέρματος ποικίλλει. Ο υψηλότερος κίνδυνος έχει αναφερθεί σε ασθενείς με διάχυτη συστηματική σκλήρυνση. Ο χαμηλότερος κίνδυνος έχει αναφερθεί σε ασθενείς με περιορισμένη συστηματική σκλήρυνση (2%) και νεανική συστηματική σκλήρυνση (1%).

#### Συμπτώματα Στέρησης

Η πολύ γρήγορη μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών μετά από παρατεταμένη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε οξεία επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υπόταση και θάνατο (βλ. παράγραφο 4.4).

«Σύνδρομο στέρησης» μπορεί επίσης να συμβεί περιλαμβάνοντας πυρετό, μυαλγία, αρθραλγία, ρινίτιδα, επιπεφυκίτιδα, οζίδια που προκαλούν επώδυνη φαγούρα στο δέρμα και απώλεια βάρους.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συμπτώματα στέρησης μπορεί να περιλαμβάνουν ή να μοιάζουν με μια κλινική υποτροπή της νόσου για την οποία ο ασθενής έχει υποβληθεί σε θεραπεία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της διακοπής ή της αλλαγής της θεραπείας με κορτικοστεροειδή περιλαμβάνουν καλοήγη ενδοκρανιακή υπέρταση με κεφαλαλγία και έμετο και οίδημα της οπτικής θηλής που προκαλείται από εγκεφαλικό οίδημα.

Λανθάνουσα ρινίτιδα ή έκζεμα μπορεί να εκδηλωθεί.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός:

Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση με οίδημα της οπτικής θηλής σε παιδιά (ψευδοόγκος του εγκεφάλου) συνήθως μετά από διακοπή της θεραπείας.

Καθυστέρηση της ανάπτυξης κατά τη βρεφική ηλικία, την παιδική ηλικία και την εφηβεία.



#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Είναι απίθανο να απαιτηθεί θεραπεία σε περιπτώσεις οξείας υπερδοσολογίας.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Γλυκοκορτικοειδή  
Κωδικός ATC: H02AB06

Το Cortizoben Πόσιμο Διάλυμα περιέχει το ισοδύναμο των 10 mg πρεδνιζολόνης στη μορφή της νατριούχου φωσφορικής πρεδνιζολόνης. Η νατριούχος φωσφορική πρεδνιζολόνη είναι ένα συνθετικό γλυκοκορτικοειδές με τις ίδιες γενικές ιδιότητες όπως η ίδια η πρεδνιζολόνη και άλλες ενώσεις που ταξινομούνται ως κορτικοστεροειδή. Η πρεδνιζολόνη είναι τέσσερις φορές δραστικότερη της υδροκορτιζόνης σε βάρος κατά βάρος σύγκριση.

#### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

##### *Απορρόφηση*

Η πρεδνιζολόνη απορροφάται εύκολα από το γαστρεντερικό σωλήνα με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται μέσα σε 1-2 ώρες μετά από την από του στόματος δόση. Η πρεδνιζολόνη στο πλάσμα δεσμεύεται κυρίως με τις πρωτεΐνες (70-90%), δεσμεύεται με τη λευκωματίνη και τη σφαιρίνη που δεσμεύει τα κορτικοστεροειδή. Ο χρόνος ημιζωής της πρεδνιζολόνης στο πλάσμα, μετά από εφάπαξ δόση, είναι μεταξύ 2,5 και 3,5 ωρών.

##### *Κατανομή*

Ο όγκος κατανομής και η κάθαρση της συνολικής και μη δεσμευμένης πρεδνιζολόνης εξαρτάται από τη συγκέντρωση και αυτό έχει αποδοθεί στον κορεσμό της πρωτεϊνοσύνδεσης ως προς το εύρος των θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

##### *Βιομετασχηματισμός*

Η πρεδνιζολόνη μεταβολίζεται εκτεταμένα, κυρίως στο ήπαρ, αλλά δεν είναι σαφώς καθορισμένες οι μεταβολικές οδοί.

##### *Αποβολή*

Πάνω από το 90% της δόσης της πρεδνιζολόνης απεκκρίνεται στα ούρα, 7-30% ως ελεύθερη πρεδνιζολόνη, και το υπόλοιπο να ανακτάται με τη μορφή διαφόρων μεταβολιτών.

#### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν υπάρχουν επιπλέον σχετικά στοιχεία.

### **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

#### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, διένυδρη σακχαρίνη νατρίου, δισόξινο διϋδρικό φωσφορικό νάτριο, παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστερας, παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστερας, υδροξείδιο του νατρίου, γλυκερόλη, προπυλενογλυκόλη, άρωμα πορτοκαλιού, κεκαθερμένο ύδωρ

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

18 μήνες σε μη ανοιγμένη φιάλη.

Μόλις ανοιχθεί η φιάλη, να χρησιμοποιείται μέσα σε 3 μήνες.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2-8°C).

Μόλις ανοιχτεί, φυλάσσεται σε ψυγείο (2-8°C) και πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα 3 μήνες.

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Διατηρείτε το μπουκάλι καλά κλεισμένο.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Σκουρόχρωμη γυάλινη φιάλη (Ph. Eur. Τύπος III) που περιέχει 30 ml, με πλαστικό βιδωτό πάμα ασφαλείας για παιδιά, μια δοσιμετρική σύριγγα των 5 ml για από του στόματος χορήγηση και έναν προσαρμογέα.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε., Δ.Τ. BENNETT Α.Ε

Αγίας Κυριακής 20,

145 61, Κηφισιά, Ελλάδα

T: 210 6254630

F: 210 6202305

E-mail: bennett@bennett.gr

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**