SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1 NÁZOV LIEKU

Fludrocortisone acetate Hualan 0,1 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 0,1 mg fludrokortizón-acetátu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta tiež obsahuje 96,4 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele okrúhle bikonvexné tablety s označením „F“ na jednej strane, s s hlbokou deliacou ryhou na druhej strane. Veľkosť tablety je 6,0 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fludrocortisone acetate Hualan 0,1 mg tablety je u novorodencov, dojčiat, detí, dospievajúcich a dospelých indikovaný na liečbu:

- adrenálnej nedostatočnosti, primárnej (Addisonova choroba),
- kongenitálnej adrenálnej hyperplázie, klasickej (adrenogenitálny syndróm so stratou solí).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie
Dospelí

Addisonova choroba
Rozsah denného dávkovania je 0,05 – 0,3 mg fludrokortizón-acetátu perorálne. Doplnkové parenterálne podávanie sodík zadržujúcich hormónov nie je potrebné. Keď je žiadúci posilnený účinok glukokortikoidov, má sa súbežne s tabletami fludrokortizóna-cetátu podávať kortizón (6,25 až 25 mg) alebo hydrokortizón (5 až 20 mg) perorálne (pozri časti 4.4).
U pacientov s hypertenziou sa väčšinou odporúča denná dávka 0,05 mg fludrokortizón-acetátu.

Kongenitálna adrenálna hyperplázia (adrenogenitálny syndróm so stratou solí)
Odporúčaná perorálna dávka je jedna tableta (0,1 mg) až dve tablety (0,2 mg) fludrokortizón-acetátu denne. Môže sa vyžadovať obmedzenie príjmu sodíka a podávanie doplnkového draslíka.

Dávkovanie sa má upraviť na základe krvného tlaku, hladín draslíka a sodíka v sére a aktivity renínu v plazme, ktoré majú byť v normálnom limite alebo v hornom limite normálu.

Na vhodnú titráciu dávky k aktivite ochorenia sa vyžaduje časté kontrolovanie pacienta (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia
Deti staršie ako 2 roky a dospievajúci

Addisonova choroba (primárna adrenálna nedostatočnosť)
Polovica tablety (0,05 mg) až dve tablety (0,2 mg) denne. Denná dávka sa má upraviť podľa veku a telesnej hmotnosti dieťaťa, ako aj závažnosti ochorenia (pozri časť 4.4).

Kongenitálna adrenálna hyperplázia (adrenogenitálny syndróm so stratou solí)
Polovica tablety (0,05 mg) až jedna tableta (0,1 mg) denne. Denná dávka sa má upraviť podľa veku a telesnej hmotnosti dieťaťa, ako aj závažnosti ochorenia (pozri časť 4.4).

Dojčatá od 28 dní do 2 rokov
Polovica tablety (0,05 mg, resp. 50 µg) až dve tablety (0,2 mg, resp. 200 µg), výnimočne dve tablety (0,2 mg, resp. 200 µg) až tri tablety (0,3 mg, resp. 300 µg).

Novorodenci (od 0 do 28 dní)
Odporúčaná dávka je 5 µg/kg denne pri adrenálnej hyperplázii, teda 50 µg (polovica tablety) až 100 µg (jedna tableta) (zriedkavo 150 µg, teda jeden a pol tablety) denne.

U všetkých pacientov v novorodeneckom a dojčenskom veku s klasickou kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou (congenital adrenal hyperplasia , CAH) má byť liečba fludrokortizónom prídavná k liečbe hydrokortizónom alebo kortizónom. V prípade pacientov s CAH so stratou solí nestačí sodík obsiahnutý v materskom mlieku alebo dojčenskej výžive a treba dopĺňať aj chlorid sodný [1 až 2 gramy/deň (17 až 34 mEq/deň) v dojčenskom veku].

Denná dávka sa má upraviť podľa veku a telesnej hmotnosti dieťaťa, ako aj závažnosti ochorenia. V prípade vystavenia ovčím kiahňam, osýpkam alebo iným prenosným ochoreniam treba postupovať opatrne (pozri časti 4.3 a 4.4).

Osobitné populácie

Starší pacienti (≥ 65 rokov)
Žiadne špecifické odporúčania ohľadom dávkovania (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene a obličiek
K dispozícii sú obmedzené údaje o vplyve poruchy funkcie obličiek a pečene na farmakokinetiku fludrokortizón-acetátu. Tento liek sa má v prípade poruchy funkcie obličiek a v prípade poruchy funkcie pečene používať opatrne a s vhodným znížením dávky.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pacientom, ktorí nedokážu prehltnúť tablety, ako sú dojčatá a deti mladšie ako 6 rokov, sa môžu tablety podávať rozdrvené a rozpustené, najlepšie v ovocnej šťave alebo vo vode izbovej teploty. Pokyny na prípravu:

1. Vyberte z balenia požadovaný počet tabliet.
2. Tablety môžete rozdrviť v drviči liekov, pomocou lyžice alebo v mažiari.
3. Jemný prášok z rozdrvených tabliet zamiešajte do 5 ml tekutiny (vody, pomarančovej alebo jablkovej šťavy) a roztok natiahnite do injekčnej striekačky alebo podávajte lyžičkou.
4. Dávku podajte dieťaťu ihneď. Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- systémové infekcie, pokiaľ nie je zavedená špecifická protiinfekčná liečba.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie liečby a titrácia dávky
Fludrokortizón je silný mineralokortikoid a používa sa najmä ako substitučná liečba. Aj keď sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky glukokortikoidov, možno ich znížiť znížením dávky. Nežiaduce účinky (uvedené v časti 4.8) môžu byť minimalizované použitím najnižšej účinnej dávky po najkratšiu možnú dobu. Na vhodnú titráciu dávky k aktivite ochorenia sa vyžaduje časté kontrolovanie pacienta (pozri časti 4.2 a 4.8).

Keďže fludrokortizón je silný mineralokortikoid, je potrebné starostlivo sledovať dávkovanie aj príjem soli, aby sa zabránilo rozvoju hypertenzie, edému alebo prírastku hmotnosti. Počas dlhodobej liečby sa odporúča pravidelná kontrola hladín elektrolytov v sére.

Dlhodobá liečba
Počas dlhodobej liečby sa rozvíja adrenálna kortikálna atrofia a môže pretrvávať roky po ukončení liečby. Vysadenie kortikosteroidov po dlhodobej liečbe musí byť preto vždy postupné, aby sa predišlo adrenálnej nedostatočnosti. Dávka sa má znižovať počas týždňov alebo mesiacov v závislosti od dávky a trvania liečby.

Pacienti na dlhodobej systémovej liečbe fludrokortizónom môžu vyžadovať podpornú kortikosteroidovú liečbu v obdobiach stresu (ako trauma, chirurgický zákrok alebo závažné ochorenie) počas obdobia liečby a až po dobu roka po nej. Ak boli kortikosteroidy vysadené po dlhodobej liečbe, môže byť potrebné ich dočasné nasadenie.

Pri zvažovaní použitia systémových kortikosteroidov u pacientov s nasledujúcimi stavmi sa vyžadujú špeciálna starostlivosť a časté monitorovanie pacienta:

nedávne črevné anastomózy, divertikulitída, tromboflebitída, závažné afektívne poruchy (najmä predchádzajúca steroidová psychóza) v súčasnosti alebo v anamnéze, exantematické ochorenie, chronická nefritída alebo nedostatočná funkcia obličiek, metastázujúci karcinóm, osteoporóza (špeciálne riziko je u žien po menopauze), u pacientov s aktívnym peptickým vredom (alebo peptický vred v anamnéze), myasthenia gravis, latentná alebo vyliečená tuberkulóza, v akútnych psychózach, akútnej glomerulonefritíde, hypertenzia, kongestívne srdcové zlyhávanie, glaukóm (alebo rodinná anamnéza glaukómu), predchádzajúca steroidová myopatia alebo epilepsia, zlyhanie pečene.

Hypotyreóza, pacienti s hypertyreózou

Účinky kortikosteroidov môžu byť zosilnené u pacientov s hypotyreózou alebo znížené u pacientov s hypertyreózou.

Cirhóza
Účinky kortikosteroidov môžu byť zosilnené u pacientov s cirhózou.

Diabetes mellitus
Diabetes sa môže zhoršiť, čo si vyžaduje vyššie dávkovanie inzulínu. Môže sa urýchliť latentný diabetes mellitus.

Menštruačné nepravidelnosti
Môže dochádzať k nepravidelnostiam menštruačného cyklu. Je potrebné spomenúť túto možnosť pacientkám.

Anafylaktoidné reakcie
U pacientov dostávajúcich kortikosteroidy, najmä u pacientov s anamnézou liekových alergií, sa vyskytli zriedkavé prípady anafylaktoidných reakcií.

Pacienti s hypoprotrombinémiou
U pacientov s hypoprotrombinémiou sa má kyselina acetylsalicylová súbežne s kortikosteroidmi používať opatrne (pozri časť 4.5 Liekové interakcie).

Psychické poruchy
Ak sa uvažuje o používaní systémových kortikosteroidov u pacientov so závažnými afektívnymi poruchami u nich alebo u ich prvostupňových príbuzných v súčasnosti alebo v anamnéze, je potrebná špeciálna starostlivosť. Zahŕňa to depresívne alebo mánio-depresívne poruchy a predchádzajúcu steroidovú psychózu.

Pacienti a/alebo ich opatrovatelia majú byť varovaní ohľadom možného výskytu psychických nežiaducich účinkov pri systémových steroidov (pozri časť 4.8). Príznaky sa typicky objavujú po niekoľkých dňoch alebo týždňoch od začiatku liečby. Riziká môžu byť vyššie pri vyšších dávkach/systémovej expozícii, aj keď úrovne dávok neumožňujú predpovedanie nástupu, typ, závažnosť ani trvanie reakcií. Väčšina reakcií odoznie po znížení dávky alebo vysadení, aj keď môže byť potrebná špecifická liečba. Pacientov/opatrovateľov treba podporiť, aby vyhľadali lekársku starostlivosť, ak sa objavia znepokojivé psychické príznaky, najmä v prípade podozrenia na depresívnu náladu alebo úvahy o samovražde. Pacienti/opatrovatelia by tiež mali byť ostražití ohľadom možných psychických abnormalít, ku ktorým môže dochádzať počas znižovania dávky/vysadzovania systémových steroidov alebo tesne po ňom, aj keď takéto reakcie neboli hlásené často.

Poruchy videnia
Pri používaní systémových a topických steroidov môžu byť hlásené poruchy videnia. Ak sa u pacienta vyskytnú príznaky ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, má sa zvážiť poslanie pacienta k oftalmológovi na zhodnotenie možných príčin, ktoré môžu zahŕňať kataraktu, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako napr. centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po používaní systémových a topických kortikosteroidov.

Protizápalové/imunosupresívne účinky
Potlačenie zápalovej odpovede a imunitnej funkcie zvyšuje náchylnosť k infekciám a ich

závažnosť. Klinická prezentácia môže byť často netypická, závažné infekcie, ako napr. septikémia a tuberkulóza, môžu byť maskované a dosiahnuť pokročilé štádium pred ich rozpoznaním.

Infekcie
Ovčie kiahne, pásový opar a osýpky špeciálne vzbudzujú obavy, pretože tieto ochorenia môžu byť u imunosuprimovaných pacientov smrteľné. Pozor je treba dávať aj u pediatrických pacientov. Pacientov je potrebné poučiť, aby sa vyhýbali expozícii týmto ochoreniam. Ak k takejto expozícii dôjde, majú ihneď vyhľadať lekársku starostlivosť.

Pokiaľ pacienti, ktorí dostávajú perorálne kortikosteroidy na účely iné ako substitúcia, nemali ovčie kiahne, považujú sa za rizikových ohľadom závažných ovčích kiahní. Prejavy fulminantného ochorenia zahŕňajú pneumóniu, hepatitídu a diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu, vyrážka nie je nutne významným znakom. Pri expozícii neimunogénnych pacientov, ktorí dostávajú systémové kortikosteroidy alebo ich používali počas predchádzajúcich 3 mesiacov, je potrebná pasívna imunizácia imunoglobulínom proti vírusu varicella zoster (VZIG). Má sa ideálne podať do 3 dní od expozície a najneskôr do 10 dní po expozícii ovčím kiahňam. Potvrdené ovčie kiahne zaručujú starostlivosť špecialistu a urgentnú liečbu. Kortikosteroidy sa nemajú vysadzovať a ich dávku môže byť potrebné zvýšiť.

Môže byť potrebná profylaxia normálnym imunoglobulínom v prípade osýpok.

U pacientov s predchádzajúcou anamnézou alebo zmenami charakteristickými pre tuberkulózu na röntgenových snímkach možno vzniku aktívnej tuberkulózy predchádzať profylaktickým použitím antituberkulotík.

Chemoprofylaxia sa má použiť u pacientov s latentnou tuberkulózou alebo tuberkulínovou reaktivitou, ktorí užívajú kortikosteroidy.

Očkovanie
Počas liečby kortikosteroidmi bude protilátková odpoveď znížená, a preto ovplyvní odpoveď pacienta na vakcíny. Živé vakcíny sa nemajú podávať (pozri časť 4.5).

Príznaky a prejavy vysadenia
Hlásené príznaky vysadenia fludrokortizónu sú horúčka, myalgia, artralgia, rinitída, konjunktivitída, bolestivé svrbiace noduly na koži a úbytok telesnej hmotnosti. Náhle a rýchle zníženie dávky po dlhodobej liečbe môže viesť k akútnej adrenálnej nedostatočnosti, hypotenzii a úmrtiu.

Pediatrická populácia
Rast a vývoj detí dlhodobo liečených kortikosteroidmi sa majú dôkladne sledovať. Kortikosteroidy spôsobujú počas dojčenského veku, detstva a adolescencie retardáciu rastu súvisiacu s dávkou, ktorá môže byť nevratná.

Starší pacienti
Časté nežiaduce účinky systémových kortikosteroidov môžu byť spojené s vážnejšími následkami v pokročilejšom veku, a to najmä osteoporóza, hypertenzia, hypokaliémia, diabetes, náchylnosť k infekciám a stenčenie kože. Aby sa predišlo život ohrozujúcim reakciám, vyžaduje sa dôkladný klinický dohľad.

Vplyv na diagnostické testy
Kortikosteroidy môžu ovplyvniť nitrotetrazoliový test na bakteriálnu infekciu s falošne negatívnymi výsledkami.

Pomocné látky
Tablety Fludrocortisone acetate Hualan obsahujú **monohydrát laktózy**. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol **sodíka** (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Injekcia amfotericínu B a draslík vyčerpávajúce lieky: Pacientov je potrebné sledovať ohľadom hypokaliémie.

Inhibítory cholínesterázy: Účinok inhibítorov cholínesteráz môže byť antagonizovaný.

Antikoagulanciá, perorálne: Kortikosteroidy môžu podporovať alebo znižovať antikoagulačný účinok. Pacienti dostávajúci perorálne antikoagulanciá a kortikosteroidy musia byť preto dôkladne monitorovaní.

Antidiabetiká: Kortikosteroidy môžu zvyšovať hladinu glukózy v krvi. Kontrola diabetu sa má monitorovať najmä vtedy, keď sa kortikosteroidy nasadia, vysadia alebo sa zmení ich dávka.

Antihypertezíva vrátane diuretík: Kortikosteroidy sú antagonistami účinku antihypertenzív a diuretík. Hypokaliémický účinok diuretík vrátane acetazolamidu sa zvyšuje.

Antituberkulotiká: Koncentrácie izoniazidu v sére môžu byť znížené.

Cyklosporín: Pri súbežnom používaní cyklosporínu sa má sledovať dôkaz zvýšenej toxicity cyklosporínu..

Inhibítory CYP3A: Očakáva sa, že súbežná liečba s inhibítormi CYP3A vrátane kobicistat obsahujúcich liekov zvýši riziko systémových nežiaducich účinkov. Tejto kombinácii je potrebné sa vyhnúť, pokiaľ prínosy neprevyšujú zvýšené riziko systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov. V takom prípade majú byť pacienti monitorovaní ohľadom systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov.

Digitalisové glykozidy: Súbežné podávanie môže zvýšiť pravdepodobnosť toxicity digitalisových glykozidov.

Estrogény vrátane perorálnej antikoncepcie: Polčas rozpadu a koncentrácia kortikosteroidov sa môžu zvýšiť a klírens sa môže znížiť.

Induktory pečeňových enzýmov (napr. aminoglutetimid, barbituráty, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifabutín, rifampicín): Metabolický klírens fludrokortizónu sa môže zvýšiť. Pacientov je potrebné dôkladne sledovať ohľadom možného zníženého účinku steroidu a je potrebné príslušne upraviť dávkovanie. Liečba fenytoínom môže významne zmeniť požiadavky na mineralokortikoidy u pacientov s primárnou adrenálnou nedostatočnosťou.

V takýchto prípadoch je potrebná optimalizácia dávky.

Ľudský rastový hormón: Rast podporujúci účinok môže byť inhibovaný.

Ketokonazol: Klírens kortikosteroidov môže byť znížený, čo vedie k zvýšeniu účinkov.

Nedepolarizujúce svalové relaxanciá: Kortikosteroidy môžu znížiť alebo zvýšiť neuromuskulárny blokujúci účinok.

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID): Kortikosteroidy môžu zvýšiť incidenciu a/alebo závažnosť GI krvácania a ulcerácie súvisiacich s NSAID. Kortikosteroidy môžu tiež znížiť hladiny salicylátu v sére a tým znížiť jeho účinnosť. Naopak, vysadenie kortikosteroidov počas vysokodávkovej liečby salicylátom môže viesť k toxicite salicylátu. U pacientov s hypoprotrombinémiou sa má kyselina acetylsalicylová súbežne s kortikosteroidmi používať opatrne.

Tyroidné lieky: Metabolický klírens adrenokortikoidov sa znižuje u hypotyroidných pacientov a zvyšuje u hypertyroidných pacientov. Zmeny v tyroidnom stave pacienta môžu vyžadovať úpravu dávkovania adrenokortikoidov.

Vakcíny: Keď pacienti užívajúci kortikosteroidy podstúpia vakcináciu, môžu sa objaviť neurologické komplikácie a nedostatok protilátkovej odpovede (pozri časť 4.4).

Tocilizumab: Dávka fludrokortizónu sa má počas začiatku alebo vysadenia liečby tocilizumabom (antagonista receptora interleukínu-6 (IL-6)) monitorovať, pretože tocilizumab mení expresiu enzýmu CYP450 3A4, čo ovplyvňuje metabolizmus fludrokortizónu. Môže byť potrebné zvýšiť dávky, aby sa zachoval terapeutický účinok. Vďaka dlhému polčasu eliminácie ($t_{1/2}$), môže účinok tocilizumabu na aktivitu enzýmu CYP450 pretrvávať po dobu niekoľkých týždňov po vysadení liečby.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití fludrokortizónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Riziko pre ľudí nie je známe. Fludrokortizón sa nemá používať počas gravidity pokiaľ prínos liečby počas gravidity neprevyšuje riziko. U gravidných pacientok s Addisonovou chorobou alebo adrenogenitálnym syndrómom so stratou solí má byť liečba dôkladne sledovaná (t. j. kontrola krvného tlaku a hladiny draslíka v krvi). Dávka fludrokortizónu sa má podľa potreby upraviť. Deti týchto matiek majú byť dôsledne monitorované ohľadom príznakov hypoadrenalizmu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa fludrokortizón vylučuje do ľudského mlieka. Kortikosteroidy sa nachádzajú v ľudskom mlieku. Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené. Musí sa vykonať rozhodnutie, či prestať s dojčením, alebo vysadiť/abstinovať od liečby fludrokortizónom berúc do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Preukázalo sa, že kortikosteroidy znižujú fertilitu u zvierat. Nežiaduce účinky na fertilitu u potkanov pri kortikosteróne boli pozorované len u samcov (pozri časť 5.3). Klinický význam tejto informácie nie je jasný.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fludrokortizón nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky pozorované pri kortizóne a jeho derivátoch sa zvyčajne nepozorujú pri podávaní v odporúčaných dávkach. Je však potrebné myslieť na nasledujúce nežiaduce účinky, najmä pokiaľ sa fludrokortizón používa počas dlhšieho časového obdobia alebo v spojení s kortizónom či podobným glukokortikoidom.

Väčšina nežiaducich reakcií na fludrokortizón je spôsobená mineralokortikoidovou aktivitou lieku a zahŕňa hypertenziu, edém, zväčšenie srdca, kongestívne srdcové zlyhávanie, hypokaliémiu a hypokaliemickú alkalózu.

Keď sa vyskytnú nežiaduce reakcie, väčšinou sú vratné po prerušení liečby. Incidencia predpovedateľných nežiaducich účinkov vrátane hypotalamo-hypofýzo-adrenálnej supresie koreluje s relatívnou silou lieku, dávkovaním, časom podávania a trvaním liečby (pozri časť 4.4).

Nasledujúci zoznam je zoradený podľa tried orgánových systémov, preferovaných termínov MedDRA a frekvenciou pomocou nasledujúcich kategórií: veľmi časté (≥ 1/10), časté (> 1/100, < 1/10), menej časté (> 1/1 000, < 1/100), zriedkavé (> 1/10 000, < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Hypokaliémia
	Menej časté	Hypokaliemická alkalóza, strata chuti do jedla
Psychické poruchy	Menej časté	Halucinácie
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
	Menej časté	Záchvaty, synkopa, strata vedomia, dysgeúzia
Poruchy oka	Neznáme	Rozmazané videnie (pozri časť 4.4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté	Srdcové zlyhávanie
	Menej časté	Kardiomegália
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Hnačka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Svalová slabosť
	Menej časté	Svalová atrofia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Edém

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Pacienti majú byť dôkladne sledovaní ohľadom nasledujúcich nežiaducich reakcií, ktoré môžu byť spojené s akoukoľvek kortikosteroidovou liečbou:

Protizápalové a imunosupresívne účinky: Zvýšená náchylnosť k infekciám a závažnosť infekcií s potlačením klinických príznakov a prejavov, oportúnne infekcie, rekurencia latentnej tuberkulózy (pozri časť 4.4).

Poruchy tekutín a elektrolytov: retencia sodíka, retencia tekutín, srdcové arytmie alebo zmeny EKG kvôli nedostatku draslíka a zvýšené vylučovanie vápnika.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: Únava, steroidová myopatia, úbytok svalovej hmoty, osteoporóza, avaskulárna osteonekróza, kompresné zlomeniny stavcov, oneskorené hojenie zlomenín, aseptická nekróza femorálnych a humerálnych hlavíc, patologické zlomeniny dlhých kostí a spontánne zlomeniny, prasknutie šľachy.

Poruchy gastrointestinálneho traktu: dyspepsia, peptický vred s možnou následnou perforáciou a hemorágiou, pankreatitída, brušná distenzia a ulceratívna ezofagitída, kandidóza.

Precitlivenosť: anafylaktické reakcie, angioedém, vyrážka, svrbenie a žihľavka najmä u osôb s anamnézou liekových alergií.

Poruchy kože a podkožného tkaniva: porucha hojenia rán, jemná, krehká pokožka, petechie a ekchymózy, erytém tváre, zvýšené potenie, purpura, strie, hirsutizmus, akneiformné erupcie, lézie podobné lupus erythematodes a potlačené reakcie pri kožných testoch.

Poruchy nervového systému: eufória, psychická závislosť, depresia, nespavosť, zvýšený vnútrolebečný tlak s papiloedémom (pseudotumor cerebri) väčšinou po liečbe, závraty, neuritída alebo parestézy a zhoršenie už existujúcich psychických problémov.

Bolo hlásené široké spektrum **psychických reakcií** vrátane afektívnych porúch (napr. podráždená, eufórická, depresívna a labilná nálada a samovražedné myšlienky), psychotických reakcií (vrátane mánie, bludov, halucinácií a zhoršenia schizofrénie), poruchy správania, podráždenosť, úzkosť, poruchy spánku a kognitívna dysfunkcia vrátane zmätenosti a amnézie. Reakcie sú časté a môžu sa vyskytovať u dospelých aj u detí. U dospelých je frekvencia závažných reakcií odhadovaná na 5 – 6 %. Pri vysadení kortikosteroidov boli hlásené psychologické účinky. Ich frekvencia nie je známa.

Poruchy endokrinného systému/poruchy metabolizmu a výživy: nepravidelnosti menštruačného cyklu a amenorea, rozvoj cushingoidného stavu, potlačenie rastu v detstve a počas dospievania, sekundárne adrenokortikálne a hypofýzové neodpovedanie najmä v čase stresu (napr. poranenie, chirurgický zákrok alebo ochorenie), znížená tolerancia sacharidov, prejavy latentného diabetes mellitus a zvýšené požiadavky na inzulín alebo perorálne hypoglykemické lieky pri diabete, zvýšenie telesnej hmotnosti. Záporná bilancia proteínov a vápnika. Zvýšená chuť do jedla.

Poruchy oka: posteriórna subkapsulárna katarakta, zvýšený vnútroočný tlak, glaukóm, exoftalmus, papiloedém, stenčenie rohovky alebo skléry, exacerbácia očných vírusových alebo hubových ochorení, rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4).

Iné: nekrotizujúca angiitída, tromboflebitída, tromboembólia, leukocytóza, nespavosť a epizódy synkopy.

Pediatrickí pacienti
Nežiaduce účinky hlásené u dospelých boli tiež pozorované u detí. Pri dlhodobej liečbe je potrebná opatrnosť.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy
Príznakmi nadmerného dávkovania fludrokortizónu môže byť rozvoj príznakov hypertenzie, edém, hypokaliémia, významné zvýšenie telesnej hmotnosti a zväčšenie veľkosti srdca. Môže sa objaviť svalová slabosť kvôli nadmernej strate draslíka. Možno ju liečiť doplnkami draslíka.

Manažment
Keď si všimnete tieto príznaky (ako je uvedené vyššie), podávanie lieku má byť prerušené. Potom takéto príznaky obvykle vymiznú do niekoľkých dní. V prípade potreby môže obnovená liečba fludrokortizónom
so zníženou dávkou.

Pri veľkých, akútnych predávkovaniach liečba zahŕňa výplach žalúdka alebo emézu a bežné podporné opatrenia.

Jednorazová veľká dávka má byť liečená perorálnym podaním veľkého množstva vody. Je nevyhnutné dôkladné monitorovanie hladín elektrolytov v sére. Špeciálna pozornosť sa má venovať potrebe podávania chloridu draselného a obmedzeniu príjmu sodíka v potrave.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti
Farmakoterapeutická skupina: kortikosteroidy na systémové použitie, samotné; mineralokortikoidy
ATC kód: H02AA02

Fludrokortizón je syntetický adrenokortikálny steroid so silným mineralokortikoidným účinkom a vysokým glukokortikoidovým účinkom. Tento liek sa používa kvôli jeho mineralokortikoidovému účinku. Glukokortikoidový účinok je 15-krát vyšší a mineralokortikoidový účinok je 125-krát vyšší ako pri hydrokortizóne. Mechanizmus účinku nebol úplne objasnený. Reabsorbcia sodíka v renálnych distálnych tubuloch a ďalších tkanivách sa zjavne podieľa na charakteristikách fyziologických účinkov mineralokortikoidov. Súčasne sa zvyšuje vylučovanie draslíkových a vodíkových iónov, ako aj vápnika v moči. Malé dávky fludrokortizónu vedú k významnej retencii sodíka, zvýšenému vylučovaniu draslíka v moči a zvýšenému krvnému tlaku. Vo väčších dávkach sú inhibované endokrinná adrenálna sekrécia, aktivita týmu a sekrécia kortikotropínu hypofýzou. V prípade nedostatočného príjmu bielkovín môže vznikať záporná bilancia dusíka.

Fludrokortizón sa používa v kombinácii s kortizónom ako substitučná liečba Addisonovej choroby. Pri hyperplázii adrenálneho komplexu neindukovanej nádorom dochádza k zníženiu fludrokortizónu rovnej 17-ketosteroidovému nadbytku. Fludrokortizón ponúka možnosť diagnostikovať Cushingov syndróm, pretože sa jeho metabolické koncové produkty líšia od hydrokortizónu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Absorpcia fludrokortizónu je rýchla a úplná. Po perorálnom požití sa maximálne koncentrácie v plazme objavia po 90 až 120 minútach. Polčas rozpadu v plazme je 3 a pol hodiny alebo viac.

Distribúcia
Fludrokortizón je široko distribuovaný po celom tele. Distribučný objem je 85 l. Je zo 70 až 80 % viazaný na sérové proteíny, najmä na globulínové frakcie. Pomer koncentrácií lieku v likvore oproti plazme bol u ľudských dobrovoľníkov 1:6.

Biotransformácia
Fludrokortizón je rýchlo hydrolyzovaný na aktívnu molekulu 9α-fluorokortizol. Hladina 9α-fluorokortizolu v krvi dosahuje vrchol po 4 až 8 hodinách. Najvyššia hladina v krvi po i.v. podaní ľudským dobrovoľníkom bola po 1,7 h.

Eliminácia
Fludrokortizón je eliminovaný obličkami, vo väčšine formou neaktívnych metabolitov. Bolo hlásené, že k eliminácii z plazmy dochádza v dvoch alebo troch fázach s polčasmi rozpadu 2 – 3 h, 4,5 h a 10,2 h. Skoro 80 % 9α-fluorokortizolu je eliminovaných močom. Trvanie účinku je 1 až 2 dni.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita
Perorálna dávka LD_{50} fludrokortizónu je viac ako 1,000 mg/kg u potkanov a intraperitoneálna dávka LD_{50} u myší je 240 mg/kg. V oboch prípadoch to reprezentuje významne vysoký násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí (t. j. 0,3 mg/deň) na základe alometrického škálovania.

Chronická toxicita
Štúdie toxicity opakovanej dávky neboli pre fludrokortizón-acetát vykonané. Údaje z publikovanej literatúry odhalili, že dlhodobé podávanie fludrokortizónu môže mať nežiaduce účinky kvôli aktivácii mineralokortikoidových receptorov v distálnom nefróne. Zvýšená resorpcia sodíka a vody a vylučovanie draslíka môžu potenciálne viesť k arteriálnej hypertenzii, hypokaliémii alebo k obom.

Karcinogenita, genotoxicita
Fludrokortizón nemal pri testovaní u zvierat karcinogénne ani genotoxické vlastnosti. Počas 2-ročnej štúdie karcinogenity kortikosteroidy vrátane fludrokortizónu nezvýšili incidencie nádorov u samcov ani samíc potkanov.
Kortikosteroidy, trieda steroidných hormónov, ktorá zahŕňa hydrokortizón, sú konzistentne negatívne v teste mutagenity u baktérií. Hydrokortizón indukoval chromozómové aberácie

v ľudských lymfocytoch *in vitro* a u myší *in vivo*. Fludrokortizón (9α-fluorohydrokortizón, štruktúrne podobný hydrokortizónu) bol však negatívny v teste chromozómových aberácií u ľudských lymfocytov.

Reprodukčná a vývojová toxicita
Preukázalo sa, že kortikosteroidy po podaní potkanom znižujú fertilitu. Samcom potkanov bol podávaný kortikosteroid v dávkach 0, 10 a 25 mg/kg/deň subkutánnou injekciou jedenkrát denne po dobu 6 týždňov a párili sa s neliečenými samicami. Vysoká dávka bola po 15. dni znížená na 20 mg/kg/deň. Bolo pozorované zníženie sphragis, čo môže byť sekundárne spôsobené zníženou hmotnosťou pomocných orgánov. Boli znížené počty uhniezdenia a živých plodov. U veľa druhov sa preukázalo, že sú kortikosteroidy teratogénne, keď sa podávajú v dávkach ekvivalentným dávke u ľudí. Teratogenita týchto liekov u ľudí nebola preukázaná.

V reprodukčných štúdiách u zvierat sa preukázalo, že glukokortikoidy zvyšujú incidenciu malformácií (rázštep podnebia, skeletálne malformácie), embryo-fetálnej letality (napr. zvýšenie resorpcie) a retardácie vnútromaternicového rastu. Môže existovať malé riziko rázštepu podnebia a retardácie vnútromaternicového rastu. U novorodenca sa môže vyskytnúť hypoadrenalizmus.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok
sodná soľ karboxymetylškrobu
monohydrát laktózy
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility
Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia
PVC/PE/PVDC-Al blister. Dostupné v balení po 30 alebo 100 tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu
Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Hualan Pharmaceuticals Limited
16/17 College Green
Dublin
D02 V078
Írsko

8 REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0253/24-S

9 DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. december 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2026