

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hidrocortizon Zentiva 19,6 mg/5 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiola incoloră (cu soluția A) conține 1 ml soluție hidrogensuccinat de hidrocortizon 25 mg.
Fiola brună (cu soluția B) conține 4 ml solvent.

După reconstituire cu întreaga cantitate de solvent, cei 5 ml de soluție injectabilă conțin succinat sodic de hidrocortizon 26,19 mg, obținut *ex tempore*, echivalent cu hidrocortizon 19,6 mg.

Excipient cu efect cunoscut: soluția reconstituită conține sodiu 2,46 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluția A: soluție limpede, incoloră sau colorată în limita etalonului de culoare B₉.

Soluția B: soluție limpede, incoloră.

Soluția reconstituită prin amestecarea soluției A cu soluția B: soluție limpede, incoloră sau colorată în limita etalonului de culoare B₉.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hidrogensuccinatul de hidrocortizon este indicat în stări de șoc, edem laringian, insuficiență respiratorie acută, stare de rău astmatic, edem pulmonar toxic, edem Quincke, comă, encefalită acută, meningită acută, insuficiență corticosuprarenaliană acută.

Acest medicament este destinat pacienților din toate grupele de vârstă; totuși, administrarea la copii, adolescenți și vârstnici se face cu prudență.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți: dozele recomandate în stările de șoc sunt de 10 - 20 mg hidrogensuccinat de hidrocortizon/kg echivalent cu 7,8 – 15,7 mg hidrocortizon/kg (500 mg – 1000 mg hidrogensuccinat de hidrocortizon/doză, echivalent cu 392 – 784 mg hidrocortizon/doză), în injecție intravenoasă lentă, repetat la nevoie. Pentru alte indicații pot fi suficiente doze de 100 - 200 mg hidrogensuccinat de hidrocortizon (echivalent cu 78,4 – 156,8 hidrocortizon).

Vârstnici: Hidrocortizonul este utilizat în principal în condiții acute pe termen scurt. Nu există nicio informație care să sugereze că o schimbare a dozei este justificată de vârstă. Cu toate acestea, tratamentul pacienților în vârstă ar trebui să fie planificat ținând cont de consecințele grave ale reacțiilor adverse ale corticosteroizilor la pacienții vârstnici și este necesară supravegherea clinică atentă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți: în insuficiența corticosuprarenală acută doza recomandată este de 0,25-0,5 mg hidrogensuccinat de hidrocortizon/kg și zi (echivalent cu 0,2 – 0,4 mg hidrocortizon/kg și zi), administrată intravenos lent, fracționat la intervale de 8 ore; pentru alte indicații doza recomandată este de 5 mg hidrogensuccinat de hidrocortizon/kg (echivalent cu 3,9 mg hidrocortizon/kg), repetat la nevoie. Tratamentul la copii și adolescenți ar trebui să fie planificat ținând cont de consecințele grave ale reacțiilor adverse ale corticosteroizilor la copii și este necesară supravegherea clinică atentă (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrare injectabilă intravenoasă lentă (în 1-10 minute).

În general, tratamentul este de scurtă durată; la nevoie, se continuă administrarea orală. Deoarece efectul apare în 2-6 ore, în anumite situații este necesară asocierea altor medicamente cu acțiune rapidă - de exemplu adrenalina în șocul anafilactic.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Micoze sistemice, cu excepția cazurilor în care tratamentul antiinfecțios a fost instituit.
Administrarea de vaccinuri vii sau inactivate este contraindicată la pacienții cărora li se administrează doze imunosupresoare de glucocorticoizi.
Nu există contraindicații absolute ale glucocorticoizilor, atunci când administrarea acestora este de importanță vitală.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Glucocorticoizii sunt medicamente foarte eficiente, deosebit de utile terapeutic, dar cu risc mare de reacții adverse, inclusiv corticodependență. Prescrierea trebuie făcută cu atenție, tratamentul se face sub control medical și, în măsura posibilului, se va evita administrarea timp îndelungat a dozelor mari.

Glucocorticoizii administrați timp îndelungat, în doze mari, deprimă axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, cu fenomene de hipocorticism endogen și dependență de tratamentul hormonal. Întreruperea bruscă a administrării poate determina exacerbarea simptomelor bolii tratate, chiar fenomene de insuficiență suprarenală. Pentru a evita apariția insuficienței corticosuprenale este necesară indicarea cu discernământ a medicației cortizonice și întreruperea tratamentului de lungă durată cu doze mari. Pentru evitarea fenomenelor de hipocorticism endogen, întreruperea tratamentului cortizonic se va face prin diminuarea progresivă a dozelor. Pacienții aflați sub tratament cu glucocorticoizi trebuie avertizați asupra necesității creșterii dozei zilnice în situații de stres, de exemplu, în caz de intervenții chirurgicale, traumatisme, infecții etc.

Ulcerul gastro-duodenal activ reprezintă o contraindicație relativă a corticoterapiei; atunci când administrarea glucocorticoizilor este indispensabilă, se recomandă asocierea cu inhibitori ai secreției acide gastrice și evitarea tratamentului prelungit. În caz de ulcer în antecedente, administrarea glucocorticoizilor necesită multă prudență și supraveghere medicală atentă.

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi. Tratamentul sistemic cu glucocorticoizi poate provoca

corioretinopatie, care poate conduce la tulburări de vedere, inclusiv amauroză. Utilizarea prelungită a tratamentului sistemic cu glucocorticoizi, chiar și în doze mici, poate provoca corioretinopatie.

După administrarea de corticosteroizi, s-au raportat crize de feocromocitom, care pot fi letale. Corticosteroizii trebuie administrați pacienților suspecți sau diagnosticați cu feocromocitom numai după evaluarea corespunzătoare a raportului risc / beneficiu (vezi pct. 4.8).

Ca urmare a efectului imunosupresiv, glucocorticoizii favorizează dezvoltarea infecțiilor – infecțiile bacteriene localizate se pot generaliza, tuberculoza poate fi reactivată, micozele locale pot deveni sistemice, virozele (îndeosebi herpesul ocular, zona zoster și varicela) se pot exacerba, unele parazitoze se agravează. Semnele evolutive de infecție pot fi mascate. Dacă apare o infecție în timpul tratamentului cortizonic, este obligatorie instituirea tratamentului antiinfecțios specific.

Glucocorticoizii pot fi utili în cazuri selecționate de infecții (acționând prin creșterea capacității organismului de a face față situației de criză și/sau prin efectul antiinflamator).

Pot beneficia de glucocorticoizi infecțiile grave însoțite de șoc, formele grave de tuberculoză, encefalitele virale acute. Tratamentul cortizonic se efectuează obligatoriu sub protecție cu chimioterapice antimicrobiene adecvate.

Glucocorticoizii favorizează dezvoltarea osteoporozei. Femeile în perioada de menopauză sunt o grupă specială de risc. Pentru profilaxia osteoporozei cortizonice se recomandă folosirea de doze cât mai mici, o dietă bogată în proteine și tratament specific.

La copii și adolescenți, glucocorticoizii inhibă maturarea osoasă și pot întârzia creșterea. Acest efect poate fi minimalizat prin evitarea tratamentului îndelungat cu doze mari.

Glucocorticoizii pot provoca fenomene de excitație centrală, chiar fenomene psihotice.

Indicarea la bolnavii cu antecedente psihotice este justificată numai în situații de excepție, ținând seama de posibilitatea decompensării afecțiunii psihice.

După administrarea de hidrocortizon la sugari prematuri, s-a raportat cardiomiopatie hipertrofică. La sugari tratați cu hidrocortizon, trebuie efectuate ecografiile cardiace pentru a monitoriza structura și funcția miocardului..

Glucocorticoizii au efect hiperglicemiant. Folosirea la persoanele cu antecedente heredo-colaterale de diabet zaharat impune prudență. Diabetul manifest este o contraindicație relativă. Când administrarea de glucocorticoizi este indispensabilă, este necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic, pentru menținerea glicemiei sub control.

Hidrocortizonul trebuie folosit cu grijă în toate situațiile în care retenția hidrosalină poate fi dăunătoare: insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, epilepsie. În timpul tratamentului se recomandă evitarea consumului excesiv de sare.

Dozele mari și tratamentul îndelungat cu glucocorticoizi pot provoca hipokaliemie.

Administrarea glucocorticoizilor necesită prudență la vârstnici, la pacienții cu colită ulceroasă (risc de perforație), anastomoze intestinale recente, insuficiență renală, insuficiență hepatică, miastenia gravis.

Sportivi

Acest medicament conține o substanță activă care poate determina pozitivarea testelor antidoping.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care pot provoca torsada vârfurilor (astemizol, terfenadină, bepridil, eritromicină intravenos, halofantrină, pentamidină, sparfloxacină, sultopridă, vincamină), inclusiv unele antiaritmice (amiodaronă, bretilium, disopiramidă, chinidină, sotalol): risc crescut de aritmii severe, îndeosebi la

persoanele cu interval QT prelungit și în condiții de hipokaliemie. Asocierea este contraindicată, iar în cazul antiaritmicele cu risc se impune multă prudență; hipokaliemia trebuie corectată.

Medicamente hipokaliemiante (diuretice, purgative, amfotericina B intravenos): risc crescut de hipokaliemie.

Digitalice: hipokaliemia provocată de dozele mari de glucocorticoizi, administrate timp îndelungat, crește riscul aritmiilor digitalice.

Insulină, metformină, sulfamide antidiabetice: este posibilă micșorarea eficacității acestora din cauza favorizării hiperglicemiei de către glucocorticoizi; poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau antidiabetice orale.

Anticoagulante: risc hemoragic crescut în cazul asocierii cu glucocorticoizi în doze mari sau în tratament prelungit.

Antihipertensive: eficacitatea acestora poate fi micșorată din cauza favorizării retenției hidrosaline de către glucocorticoizi.

Acid acetilsalicilic: glucocorticoizii pot scădea salicilemia, prin creșterea eliminării salicilatului; la oprirea tratamentului cu glucocorticoizi salicilemia poate crește.

Carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă, rifabutină, rifampicină și alte medicamente inhibitoare enzimatic: posibilitatea micșorării concentrației plasmatice de glucocorticoizi, cu diminuarea eficacității.

Izoniazida: posibilitatea scăderii concentrației plasmatice a chimioterapicului, probabil din cauza favorizării metabolizării sale.

Este de așteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicistat, să mărească riscul de reacții adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul obținut depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice induse de corticosteroizi, în acest caz fiind obligatorie monitorizarea pacienților pentru depistarea reacțiilor adverse sistemice induse de corticosteroizi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Glucocorticoizii traversează bariera feto-placentară. Studii epidemiologice nu au evidențiat efecte malformative la om, în cazul utilizării glucocorticoizilor în primul trimestru de sarcină. Corticoterapia de lungă durată în timpul sarcinii poate întârzia creșterea fătului. Dozele mari administrate la femeia gravidă pot provoca, excepțional, insuficiență corticosuprarenală la nou-născut. În general, glucocorticoizii trebuie administrați în timpul sarcinii numai la recomandarea și sub supravegherea medicului, după evaluarea atentă a raportului risc potențial fetal/beneficiu terapeutic matern. Deoarece glucocorticoizii se excretă în lapte, alăptarea trebuie evitată în timpul tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Glucocorticoizii nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Este posibilă apariția reacțiilor adverse specifice glucocorticoizilor. Apariția reacțiilor adverse depinde de doză, durată și frecvența administrării.

Administrarea de hidroclortizon pe perioade scurte, de obicei, este bine tolerată, rezultând puține reacții adverse de intensitate ușoară.

Administrare pe termen lung, dozele mari de hidroclortizon vor produce, de obicei, reacții adverse previzibile, și, eventual, grave.

Ori de câte ori este posibil, cele mai mici doze eficace de hidrocortizon trebuie utilizate pentru cea mai scurtă durată de timp, pentru a reduce la minim apariția și intensitatea reacțiilor adverse.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Insomnie, cefalee, vertij convulsii, creșterea presiunii intracraniene la copii, de obicei la întreruperea tratamentului
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață, vărsături
	Mai puțin frecvente	Ulcerații gastroduodenale/ulcer, pancreatită acută *
	Cu frecvență necunoscută	Perforații gastrointestinale, hemoragii gastrointestinale, dispepsie, distensie abdominală, ulcerații esofagiene, candidoză esofagiană
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Retenție de sodiu**, hipokaliemie cu risc crescut de aritmii
	Cu frecvență necunoscută	Retenție de apă, alcaloză hipokaliemică, creștere în greutate, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Euforie, excitabilitate psihomotorie, stări confuzionale, manie, depresie
	Cu frecvență necunoscută	Dependență psihică, tulburări ale dispoziției, tulburări ale personalității, psihoză, agravarea schizofreniei
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Reacții anafilactoidice (de exemplu bronhospasm, hipo- sau hiperpigmentație, abcese sterile, edem laringian și urticarie)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	Miopatie proximală, osteoporoză, fracturi vertebrale și ale oaselor lungi, rupturi ale tendoanelor, necroză aseptică, slăbiciune musculară
Tulburări cardiace	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență cardiacă congestivă la pacienți susceptibili, ruptură de miocard după infarct miocardic recent Cardiomiopatie hipertrofică la sugari prematuri
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Hipertensiune arterială, tromboembolie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Acnee
	Cu frecvență necunoscută	Întârzierea cicatrizării, peteșii, echimoze, atrofie cutanată și subcutanată, vergeturi, hipersudorație, teleangiectazii, hirsutism, urticarie
Tulburări endocrine	Cu frecvență necunoscută	Supresia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, întârzierea creșterii la copii, sindrom cushingoid, scăderea toleranței la glucoză cu creșterea necesarului de antidiabetice, dezechilibru în homeostazia azotului și calciului, crize de feocromocitom (efect de clasă al corticosteroizilor) (vezi pct. 4.4)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări oculare	Cu frecvență rară	Vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)
	Cu frecvență necunoscută	Creșterea presiunii intraoculare (glaucom), edem papilar, corioretinopatie, cataractă cu posibilitatea afectării nervului optic, subțierea corneei și sclerei, exacerbarea bolilor oculare de etiologie fungică sau virală
Tulburări hematologice și limfatice	Cu frecvență necunoscută	Leucocitoză
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Cu frecvență necunoscută	Creșterea sau scăderea motilității și numărului de spermatozoizi, tulburări ale ciclului menstrual și amenoree

* în special la copii

** cu posibilitatea unor consecințe nedorite în caz de insuficiență cardiacă sau hipertensiune arterială

Reducerea rapidă a dozei administrate după un tratament prelungit poate duce la insuficiență corticosuprarenală acută, hipotensiune arterială și deces. Aceste fenomene apar, de obicei, în cazurile în care este indicată terapie continuă, de lungă durată. Pot apărea, de asemenea, febră, mialgii, artralгии, rinită, conjunctivită, noduli cutanați dureroși și pruriginoși, scădere în greutate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărei detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu există manifestări clinice ale supradozajului acut. Hidrocortizonul este dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: glucocorticoizi pentru uz sistemic, codul ATC: H02AB09.

Hidrocortizonul este principalul hormon glucocorticoid fiziologic. Hidrogensuccinat de hidrocortizon, ester la gruparea hidroxil din poziția 21, este un preparat solubil în apă (la pH alcalin). Se introduce intravenos în injecții sau perfuzii, fiind ales în situațiile de urgență.

Efectul terapeutic se instalează lent (după 2 - 6 ore de la administrare) și se menține 8-12 ore.

Are acțiune asupra metabolismului glucoproteic, acțiune antiinflamatorie și acțiune de reținere a sării și apei.

Glucocorticoizii acționează primar la nivelul unor receptori intracelulari specifici.

Complexul glucocorticoid-receptor trece în nucleu, se fixează de ADN la nivelul unui situs specific și funcționează ca factor de transcripție, realizând activarea sau inhibarea expresiei genelor afectate.

Hidrogensuccinatul de hidrocortizon este practic ineficace local (devine activ numai după desfacerea metabolică a hidrocortizonului).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După injectarea intravenoasă concentrația plasmatică maximă este atinsă rapid. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 90 minute.

Este metabolizat la nivel hepatic și renal și se elimină pe cale renală sub formă de compuși glucuronoconjugăți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fiola incoloră (soluția A)
Macrogol 400.

Fiola brună (soluția B)
Hidrogencarbonat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Soluția de hidrogensuccinat de hidrocortizon poate fi adăugată în soluții perfuzabile de glucoză sau clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (poate fi folosită maximum 4 ore).
Nu se recomandă amestecarea cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

După ambalarea pentru comercializare: 2 ani

Soluția injectabilă obținută prin amestecarea soluțiilor din cele două fiole A și B se administrează imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale soluției reconstituite, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu o fiolă din sticlă incoloră, cu capacitatea de 5 ml (cu inel de rupere sau punct de rupere), care conține 1 ml soluție injectabilă de hidrogensuccinat de hidrocortizon 25 mg/ml în macrogol 400 (soluția A) și o fiolă din sticlă brună, cu capacitatea de 5 ml (cu inel de rupere sau punct de rupere), care conține 4 ml soluție de hidrogencarbonat de sodiu 9 mg/4 ml (soluția B).

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră, cu capacitatea de 5 ml (cu inel de rupere sau punct de rupere), a câte 1 ml soluție injectabilă de hidrogensuccinat de hidrocortizon 25 mg/ml în macrogol 400 (soluția A) și 5 fiole din sticlă brună, cu capacitatea de 5 ml (cu inel de rupere sau punct de rupere), a câte 4 ml soluție de hidrogencarbonat de sodiu 9 mg/4 ml (soluția B).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Se extrage în seringă solventul din fiola de sticlă brună. Se adaugă solventul peste soluția de hidrogensuccinat de hidrocortizon. Se omogenizează soluția și se administrează imediat după reconstituire. Se recomandă folosirea unui alt ac pentru injectarea soluției astfel obținute.

Orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva S.A.
B-dul Theodor Pallady nr. 50
Sector 3, 032266 București, România
Tel: + 40 21 317 31 36
Fax: + 40 21 317 31 34

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13608/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2020.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .