

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Hidrocortizon Atb 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține 10 mg hidrocortizon.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 78,40 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate ovale, de culoare albă până la aproape albă, plate, cu margini teșite, gravate cu „BP10” pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Grosimea este de 2,80 mm.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Hidrocortizon Atb este indicat pentru:

Terapia de substituție

- Insuficiența suprarenală la copii și adolescenți
- Insuficiența suprarenală la adulți, ca și utilizare suplimentară sau atunci când preparatele cu hidrocortizon cu eliberare modificată nu pot fi utilizate.

Terapie inhibitorie

- Hiperplazia suprarenală congenitală (HSC) la copii, adolescenți și adulți.

4.2 Doze și mod de administrare**Doze**

Doza trebuie individualizată în funcție de răspunsul pacientului. Trebuie utilizată cea mai mică doză posibilă.

Monitorizarea răspunsului clinic este necesară și pacienții trebuie supravegheați îndeaproape pentru semne, care ar putea necesita ajustarea dozei, inclusiv modificări ale stării clinice, care rezultă din remisiile sau exacerbările bolii, răspunsul individual la medicament și efectul stresului (de exemplu,

intervenții chirurgicale, infecții, traumatisme). În timpul stresului, poate fi necesară creșterea temporară a dozei.

Terapia de substituție

Insuficiență suprarenală:

- Adulți: 15-25 mg/zi, de obicei, împărțită în două sau trei doze zilnice.
- Copii și adolescenți: 8-10 mg/m²/zi, ajustată în funcție de răspuns și distribuită pe trei până la patru doze zilnice.

Terapia inhibitorie

Hiperplazia suprarenală congenitală (HSC):

- Adulți: 15-25 mg pe m²/zi, de obicei, împărțită în două sau trei doze zilnice.
- Copii și adolescenți: 10-15 mg/m²/zi, de obicei, distribuită pe trei până la patru doze zilnice.

Prima doză de dimineață ar trebui să fie mai mare decât a doua doză de seară, simulând astfel ritmul diurn normal al secreției de cortizol.

Dacă încă există o activitate reziduală a cortexului suprarenal, pot fi suficiente doze mai mici.

În situațiile în care organismul este expus la stres fizic și/sau psihic excesiv, pacienții pot avea nevoie de o doză crescută, mai ales după-amiaza sau seara.

Înainte de o intervenție chirurgicală, pe durata persistenței unor traumatisme sau afecțiuni grave la pacienți cu insuficiență suprarenală cunoscută sau cu rezervă suprarenală incertă

Înainte de intervenția chirurgicală, medicii anesteziști trebuie informați dacă pacientul este tratat în prezent sau a fost tratat în antecedente cu corticosteroizi.

În situații mai puțin severe când nu este necesară administrarea parenterală de hidrocortizon, de exemplu infecții ușoare, febră moderată de orice etiologie și situații stresante, cum ar fi intervenții chirurgicale minore, doza zilnică de substituție ar trebui crescută temporar; doza zilnică totală de Hidrocortizon Atb trebuie crescută prin dublarea sau triplarea dozei uzuale.

În timpul bolilor intercurrente, trebuie să se cunoască foarte bine riscul de apariție a insuficienței suprarenale acute.

După încheierea episodului de boală intercurrentă, pacienții pot reveni la administrarea dozei de întreținere uzuale.

În situații severe, este necesară o creștere imediată a dozei iar administrarea orală trebuie înlocuită cu tratament parenteral. Administrarea parenterală a hidrocortizonului este justificată în timpul episoadelor tranzitorii de boală, cum ar fi infecții severe, în special gastroenterită asociată cu vărsături și/sau diaree, febră mare de orice etiologie sau stres fizic deosebit, cum ar fi, de exemplu, accidente grave și intervenții chirurgicale sub anestezie generală.

Când este necesar tratament parenteral, pacientul trebuie tratat într-o unitate cu mijloace de resuscitare în caz de evoluție a crizei suprarenale.

Populații speciale

Vârstnici

În caz de greutate corporală scăzută asociată vârstei, se recomandă monitorizarea răspunsului clinic, iar doza zilnică poate fi ajustată până la o doză mai mică.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. În cazul pacienților cu insuficiență renală severă, se recomandă monitorizarea răspunsului clinic și poate fi necesară ajustarea dozei, vezi pct. 5.2.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul insuficienței hepatice ușoare până la moderate. În cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă, masa funcțională a ficatului scade și astfel și capacitatea de metabolizare a hidroclortizonului. Prin urmare, se recomandă monitorizarea răspunsului clinic și poate fi necesară ajustarea dozei, vezi pct. 5.2.

Mod de administrare:

Comprimatele sunt înghițite cu apă, în timpul mesei sau imediat după masă.

Terapia de substituție pentru insuficiența suprarenală și tratamentul HSC sunt de obicei pe viață.

Pentru copii cu vârsta sub 6 ani, comprimatul poate fi sfărâmat și amestecat cu alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Criza suprarenală

În cazul în care un pacient prezintă vărsături sau are o stare de rău, administrarea parenterală a hidroclortizonului trebuie inițiată imediat, fiind necesar ca persoanele care au grijă de pacienți să fie instruite în ceea ce privește administrarea acestuia în situații de urgență.

Înteruperea bruscă a terapiei cu Hidroclortizon Atb riscă să declanșeze o criză suprarenală și deces.

Insuficiența corticosuprarenală secundară indusă de medicament poate fi consecința opririi prea bruște a corticoterapiei, iar riscul de apariție poate fi diminuat prin reducerea treptată a dozelor. Acest tip de insuficiență relativă poate persista luni de zile după întreruperea terapiei; prin urmare, în orice situație de stres care survine în această perioadă, se va relua terapia cu corticosteroizi.

Imunizare

Terapiile de substituție cu corticosteroizi pentru persoanele cu insuficiență suprarenală nu provoacă imunosupresie și, prin urmare, administrarea de vaccinuri cu virus viu-atenuat nu este contraindicată.

Infecții

Dozele de substituție de hidroclortizon nu ar trebui să crească probabilitatea de apariție a infecțiilor, însă toate infecțiile trebuie tratate cu seriozitate, iar ajustarea dozei este necesară în situațiile de stres (vezi pct. 4.2). În timpul infecțiilor, pacienții cu insuficiență suprarenală sunt expuși riscului de apariție a crizei suprarenale care pune viața în pericol, prin urmare, se va acorda atenția cuvenită depistării infecțiilor și se va solicita cât mai repede consultul unui specialist.

Utilizarea unor doze mai mari de hidroclortizon decât cele uzuale

Dozele mari (supra-fiziologice) de hidroclortizon pot cauza creșterea tensiunii arteriale, retenția hidrosalină și creșterea excreției de potasiu. Tratamentul pe termen lung cu doze de hidroclortizon mai mari decât dozele fiziologice poate duce la caracteristici clinice asemănătoare sindromului Cushing, cu adipozitate crescută, obezitate abdominală, hipertensiune arterială și diabet zaharat determinând astfel un risc crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară.

Vârsta înaintată și indicele scăzut al masei corporale sunt factori de risc cunoscuți pentru reacțiile adverse frecvente la administrarea dozelor farmacologice de glucocorticoizi, cum ar fi osteoporoză, subțiere a pielii, diabet zaharat, hipertensiune arterială și susceptibilitate crescută la infecții.

Reacții adverse la corticoterapia de substituție

Majoritatea reacțiilor adverse la corticoterapie sunt corelate cu doza și cu durata de expunere la tratament. Prin urmare, probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse este mai mică atunci când corticoterapia este utilizată cu rol de substituție.

Corticoterapia poate provoca întârzierea creșterii în perioada de sugar, în copilărie și adolescență; aceasta poate avea un caracter ireversibil. Pentru tratament trebuie să se utilizeze numai doza minimă necesară pentru obținerea răspunsului clinic intenționat și, când se poate reduce doza, scăderea va fi efectuată treptat. Creșterea excesivă în greutate, în contextul scăderii ratei de creștere în înălțime sau al

prezenței altor semne sau simptome ale sindromului Cushing sunt sugestive pentru utilizarea unor doze prea mari ale glucocorticoterapiei de substituție. Sugarii necesită evaluare frecventă și trebuie monitorizați la interval de minimum 3-4 luni, în vederea determinării ratei de creștere, valorilor tensiunii arteriale și stării generale de bine.

Pot exista consecințe asupra densității minerale osoase la copiii la care se utilizează doze mai mari ale corticoterapiei de substituție. Se vor utiliza dozele minime de corticosteroid adecvate în funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient în parte. Toți glucocorticoizii cresc excreția de calciu și reduc rata de remodelare osoasă. S-a constatat că pacienții cu insuficiență suprarenală care urmează terapie de substituție cu glucocorticoizi pe termen lung au o densitate minerală osoasă redusă.

Pacienții și/sau persoanele care au grijă de aceștia trebuie avertizate că pot surveni reacții adverse psihice potențial severe; euforia, mania, psihoza însoțită de halucinații și delirul au fost observate la pacienții adulți tratați cu terapie de substituție cu hidrocortizon (vezi pct. 4.8). În general, simptomele survin în interval de câteva zile sau săptămâni după inițierea tratamentului. Riscul poate fi crescut în condițiile utilizării unor doze mari/expunerii sistemice prelungite (vezi și pct. 4.5), însă dozele utilizate nu permit anticiparea debutului, tipului, severității sau duratei reacțiilor. Majoritatea reacțiilor se remit după reducerea dozelor sau oprirea administrării, însă poate fi necesar un tratament specific.

Pacienții/persoanele care au grijă de aceștia trebuie încurajate să se adreseze medicului dacă apar simptome psihice îngrijorătoare, în special dacă se suspectează prezența unei dispoziții depresive sau a ideății suicidare. Cu toate că aceste reacții au fost rareori raportate, pacienții/persoanele care au grijă de aceștia trebuie să fie atente și la tulburările psihice care pot apărea în timpul sau imediat după reducerea treptată a dozelor/oprirea corticoterapiei sistemice.

Reacțiile anafilactoide au survenit rareori la pacienții tratați cu corticoterapie, mai ales atunci când pacientul a prezentat în antecedente alergii la medicamente.

Tulburări de vedere

În cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi pot apărea tulburări de vedere. Dacă pacientul prezintă simptome ca vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea la un medic oftalmolog, pentru evaluarea cauzelor posibile, care pot include: cataractă, glaucom sau afecțiuni rare precum corioretinopatia seroasă centrală (CSCR), care au fost raportate după tratament cu corticosteroizi sistemici și topici.

Maturizare sexuală accelerată

Adolescenții cu HSC pot prezenta o maturizare sexuală accelerată. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape; iar dacă sunt prezente semne de pubertate precoce sau de maturizare sexuală accelerată, trebuie luată în considerare o creștere a dozei. Se recomandă monitorizarea atentă și regulată a pacienților adolescenți, cu ajustarea dozei în funcție de răspunsul individual al pacientului.

Funcția tiroidiană

Pacienții cu insuficiență suprarenală trebuie monitorizați pentru detectarea disfuncției tiroidiene, întrucât atât hipotiroidismul cât și hipertiroidismul pot influența considerabil expunerea la hidrocortizonul administrat.

Cardiomiopatia hipertrofică a fost raportată după administrarea de hidrocortizon la copiii născuți prematur, prin urmare trebuie efectuate evaluarea diagnostică corespunzătoare și monitorizarea funcției și structurii cardiace.

Lactoză

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție la glucoză și galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Hidrocortizonul este metabolizat de citocromul P450 3A4 (CYP3A4). Administrarea concomitentă de medicamente care sunt inhibitori sau inductori ai CYP3A4 poate duce, prin urmare, la modificări nedorite ale concentrațiilor serice ale Hidrocortizon Atb cu riscul apariției de reacții adverse, în special de criză suprarenală. Necesitatea ajustării dozei atunci când se utilizează astfel de medicamente poate fi anticipată, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape.

Medicamentele cu efect inductor asupra CYP3A4, care necesită o potențială creștere a dozei de Hidrocortizon Atb, includ dar nu se limitează la:

- Anticonvulsivante: fenitoină, carbamazepină și oxcarbazepină
- Antibiotice: rifampicină și rifabutină
- Barbiturice, inclusiv fenobarbital și primidonă
- Medicamente antiretrovirale: efavirenz și nevirapină

Medicamentele/substanțele cu efect inhibitor asupra CYP3A4, care pot determina necesitatea de scădere a dozei de hidrocortizon, includ dar nu sunt limitate la:

- Antifungice: itraconazol, posaconazol, voriconazol
- Antibiotice: eritromicină și claritromicină
- Medicamente antiretrovirale: ritonavir
- Suc de grepfruit
- Lemn dulce.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Terapia de substituție hormonală cu hidrocortizon poate fi utilizată în timpul sarcinii. Capacitatea corticosteroizilor de a traversa placenta variază în funcție de tipul acestora, însă hidrocortizonul traversează cu ușurință placenta.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Terapia de substituție hormonală cu hidrocortizon poate fi utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectele potențiale ale Hidrocortizon Atb asupra fertilității.

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

Până în prezent, nu există dovezi că hidrocortizon afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în literatura științifică pentru alte medicamente cu hidrocortizon, atunci când sunt administrate ca terapie de substituție pentru insuficiența suprarenală la pacienții adulți.

Următoarele frecvențe sunt utilizate ca bază pentru evaluarea efectelor secundare:

foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări psihice	necunoscută	Psihoză însoțită de halucinații și delir Manie Euforie
Tulburări gastro-intestinale	necunoscută	Gastrită Greață
Tulburări renale și ale căilor urinare	necunoscută	Acidoză hipokaliemică
Tulburări cardiace	necunoscută	Cardiomiopatie hipertrofică la copiii născuți prematur
Tulburări oculare	rară	Vedere încețoșată*
Investigații diagnostice	necunoscută	Creștere în greutate

* Vezi pct. 4.4.

Din datele obținute anterior, la cohorte de adulți tratați din copilărie pentru HSC, s-a constatat scăderea densității minerale osoase, incidență crescută a fracturilor și rate întârziate de creștere (vezi pct. 4.4) - nu se știe cu certitudine dacă acestea se corelează cu tratamentul cu hidrocortizon utilizat în cadrul schemelor actuale de substituție hormonală.

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Cazurile raportate de toxicitate acută și/sau deces ca urmare a supradozajului de hidrocortizon sunt rare. Nu este disponibil niciun antidot. Probabil că tratamentul reacțiilor determinate de intoxicația cronică nu este indicat cu excepția cazului în care pacientul are o afecțiune care l-ar face neobișnuit de sensibil la efectele dăunătoare ale hidrocortizonului. În acest caz trebuie instituit tratament simptomatic adaptat.

Timul biologic de înjumătățire plasmatică al hidrocortizonului este de aproximativ 100 de minute.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: glucocorticoizi, codul ATC: H02AB09.

Mecanism de acțiune

Hidrocortizonul este un glucocorticoid. Glucocorticoizii sunt steroizi adrenocorticali, produși atât de corticosuprarenale cât și obținuți prin sinteză și, care sunt absorbiți cu ușurință de la nivelul tractului gastrointestinal.

Efecte farmacodinamice

Se consideră că hidrocortizonul este principalul corticosteroid secretat de corticosuprarenale.

Glucocorticoizii sintetizați în mod natural (hidrocortizon și cortizon), care au și proprietăți de retenție sodică, sunt utilizați ca terapie de substituție în insuficiența corticosuprarenală. Aceștia sunt utilizați,

de asemenea, pentru puternicele lor efecte antiinflamatorii în tulburări care afectează numeroase aparate, sisteme și organe. Glucocorticoizii au efecte metabolice marcate și diferite. În plus, modifică răspunsurile imune ale organismului la diverși stimuli.

Pentru a nu depăși pragul Cushing, doza administrată de hidrocortizon pe zi, pentru adulți, este 30 - 40 mg.

Cu un timp de înjumătățire biologic între 8 și 12 ore, hidrocortizonul este unul dintre glucocorticoizii cu acțiune scurtă; datorită duratei scurte de acțiune, hidrocortizonul nu se acumulează la administrarea zilnică continuă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și Distribuție

După administrarea hidrocortizonului pe stomacul gol, concentrațiile serice maxime sunt atinse în decurs de 1 oră, timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 1,5 ore. Dacă este luat în timpul mesei, absorbția este întârziată, dar nu este redusă.

Legarea de proteine este dependentă de doză; într-un interval scurt, hidrocortizonul se leagă în proporție de peste 90%, în principal de transcortină și, într-o măsură mai mică, de albumină.

Metabolizare și Eliminare

Hidrocortizonul este metabolizat la nivel hepatic; metaboliții săi (compuși tetrahydro, 6-hidroxi, 11-ceto și 20-hidroxi) sunt inactivi hormonal și sunt excretați renal sub formă de glucuronați (aprox. 90% din doza aplicată în 48 de ore).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

O cantitate mică de cortizol se excretă în urină sub formă nemodificată (< 0,5% din cantitatea produsă zilnic), ceea ce înseamnă că acesta se elimină complet pe cale metabolică. Întrucât insuficiența renală severă poate afecta farmacocinetica medicamentelor eliminate complet pe cale metabolică, poate fi necesară ajustarea dozei, vezi pct. 4.2.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică, însă datele din literatura de specialitate pentru hidrocortizon confirmă că nu este necesară ajustarea dozei în insuficiența hepatică ușoară până la moderată. În caz de insuficiență hepatică severă, masa hepatică funcțională scade și, astfel, scade și capacitatea de metabolizare a hidrocortizonului. Acest lucru poate impune individualizarea dozei, vezi pct. 4.2.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea de corticosteroizi la animalele gestante poate provoca dezvoltare fetală anormală, inclusiv palatoschizis, întârziere a creșterii intrauterine și efecte asupra creșterii și dezvoltării cerebrale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Amidon de porumb

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al de culoare albă opacă a câte 10 comprimate.
Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/Al de culoare albă opacă a câte 10 comprimate.
Cutie cu 5 blistere din PVC-PVDC/Al de culoare albă opacă a câte 10 comprimate.
Cutie cu 10 blistere din PVC-PVDC/Al de culoare albă opacă a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr. 1,
707410 Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15518/2024/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2024

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