

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hidrocortizon Rompharm 100 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține hidrocortizon succinat de sodiu 133,7 mg echivalent cu hidrocortizon 100 mg (50 mg/ml când se reconstituie conform recomandărilor).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu 9,46 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Substituție în insuficiența suprarenală primară (boala Addison și sindromul adrenogenital) și insuficiența adrenală secundară (datorită (pan)hipopituitarismului). În primul caz, trebuie administrat în asociere cu un mineralocorticoid.
- Pentru următoarele indicații, hidrocortizonul sau cortizonul nu sunt medicamente de primă alegere, dar pot fi utilizate ca tratament de șoc pe termen scurt:
 - în caz de exacerbări severe ale BPOC;
 - în status asthmaticus;
 - ca adjuvant în cazul reacțiilor anafilactice severe.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Hidrocortizon Rompharm poate fi administrat prin injectare intravenoasă sau intramusculară sau prin perfuzie intravenoasă. Administrarea intravenoasă este modalitatea preferată pentru utilizarea inițială în situații de urgență. După perioada inițială de urgență, trebuie luată în considerare utilizarea unui medicament cu administrare injectabilă cu durată mai lungă de acțiune sau a unui medicament cu administrare orală. Durata administrării intravenoase depinde de doză; poate varia de la 30 de secunde (de exemplu, 100 mg) la 10 minute (de exemplu, 500 mg sau mai mult).

În general, tratamentul cu corticosteroizi în doze mari trebuie continuat numai până când starea pacientului s-a stabilizat (de obicei, nu mai mult de 48 până la 72 de ore).

Deși reacțiile adverse asociate cu tratamentul de scurtă durată cu doze mari de glucocorticoizi sunt rare, poate să apară ulcerul gastric. Administrarea profilactică a antiacidelor poate fi adecvată. Dacă

tratamentul cu hidroclortizon trebuie continuat după 48 până la 72 de ore, poate apărea hipernatremie, de aceea este de preferat să se înlocuiască Hidroclortizon Rompharm cu un corticosteroid, cum este metilprednisolon succinat de sodiu, care nu determină sau determină o retenție de sodiu minimă.

Doza inițială de Hidroclortizon Rompharm este de 100 mg până la 500 mg sau mai mult, în funcție de severitatea afecțiunii. Această doză poate fi repetată la intervale de 2, 4 sau 6 ore, în funcție de starea clinică a pacientului. Tratamentul cu corticosteroizi este un tratament adjuvant, și nu înlocuiește tratamentul convențional.

La pacienții cu afecțiuni hepatice, poate exista un efect crescut (vezi pct. 4.4) și se poate lua în considerare reducerea dozei.

Copii și adolescenți

Doza de Hidroclortizon Rompharm în pediatrie este reglementată mai mult de gravitatea stării pacientului decât de vârstă sau greutate corporală. Doza poate fi redusă pentru acest grup de pacienți, dar nu trebuie să fie mai mică de 25 mg zilnic (vezi pct. 4.4).

Prepararea soluțiilor:

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Infecții acute: infecții virale și infecții fungice sistemice (infecții bacteriene: vezi pct. 4.4).
- Ulcer gastric și duodenal.
- Infecții cu viermi tropicali.
- Administrare de vaccinuri vii sau vii-atenuate este contraindicată la pacienții cărora li se administrează doze imunosupresoare de corticosteroizi (vezi și pct. 4.4).
- Administrare intratecală.
- Administrare epidurală.

Contraindicațiile generale și precauțiile pentru utilizarea tratamentului sistemic cu glucocorticoizi se aplică și pentru Hidroclortizon Rompharm.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Deoarece complicațiile tratamentului cu glucocorticoizi sunt dependente de doză și de durata tratamentului, pentru fiecare caz trebuie luată o decizie pe baza raportului risc/beneficiu, privind doza, durata tratamentului și schema terapeutică, zilnic sau intermitent administrată.

Trebuie utilizată doza minimă eficientă de corticosteroid pentru a controla afecțiunea tratată și dacă este posibil, scăderea dozei se va face treptat.

Acidul acetilsalicilic și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene trebuie utilizate cu precauție în asociere cu corticosteroizi (vezi pct. 4.5).

Efecte imunosupresoare/susceptibilitate crescută la infecții

Glucocorticoizii pot crește susceptibilitatea la infecții, pot masca unele semne de infecție și pot apărea noi infecții în timpul utilizării lor. Ori de câte ori este posibil, trebuie determinat mai întâi microorganismul patogen responsabil pentru infecțiile bacteriene. Infecțiile trebuie apoi tratate înainte de începerea administrării glucocorticoizilor. Sub influența glucocorticoizilor, rezistența poate să scadă și localizarea infecției poate fi dificilă.

Infecțiile cauzate de toate microorganismele patogene, inclusiv viruși, bacterii, fungi, protozoare și helminți, pot fi asociate cu utilizarea de glucocorticoizi, în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente imunosupresoare care afectează imunitatea celulară, imunitatea umorală sau funcția

neutrofilelor. Astfel de infecții pot fi ușoare, dar pot fi și grave sau chiar letale. Frecvența complicațiilor datorate infecției crește în timpul tratamentului cu corticosteroizi în doze mari.

Administrarea vaccinurilor vii sau vii-atenuate este contraindicată la pacienții cărora li se administrează o doză imunosupresoare de corticosteroizi (vezi și pct. 4.4). Vaccinurile cu microorganisme inactivate sau moarte pot fi administrate acestor pacienți; cu toate acestea, răspunsul terapeutic la astfel de vaccinuri poate fi diminuat. Administrarea vaccinurilor cu microorganisme vii sau vii-atenuate nu este contraindicată la pacienții cărora li se administrează o doză non-imunosupresoare de glucocorticoizi.

Administrarea hemisuccinatului de hidrocortizon în tuberculoza activă trebuie să se limiteze la acele cazuri de tuberculoză fulminantă sau forma diseminată în care corticosteroidul este utilizat pentru tratarea bolii în asociere cu un tratament antituberculos adecvat. Dacă corticosteroizii sunt indicați la pacienții cu tuberculoză latentă sau cu reacție pozitivă la tuberculină, este necesară monitorizarea atentă, deoarece se poate produce reactivarea bolii. În timpul tratamentului pe termen lung cu corticosteroizi, acestor pacienți trebuie să li se administreze chimioprofilaxie.

La pacienții cărora li se administrează tratament cu corticosteroizi s-a raportat apariția sarcomului Kaposi.

Întreruperea tratamentului cu corticosteroizi poate duce la remisiune clinică.

Publicațiile privind utilizarea corticosteroizilor în șocul septic prezintă atât efecte benefice, cât și efecte dăunătoare. Utilizarea de rutină în șocul septic nu este recomandată. Cu toate acestea, studii recente sugerează că corticosteroizii suplimentari pot fi benefici în cazul pacienților cu șoc septic care prezintă insuficiență suprarenală. În special, terapiile de durată mai lungă (5-11 zile) cu o doză mică de corticosteroizi ar putea reduce mortalitatea, în special la pacienții cu șoc septic ce necesită tratament vasoconstrictor.

Efecte asupra sistemului imunitar

Pot apărea reacții alergice. Deoarece au apărut cazuri rare de reacții cutanate și reacții anafilactice/anafilactoidale la pacienții cărora li s-a administrat parenteral corticosteroid, trebuie luate măsuri de precauție adecvate înainte de administrare, în special atunci când pacientul prezintă antecedente de hipersensibilitate la medicament.

Efecte endocrine

La pacienții tratați cu corticosteroizi în condiții de stres neobișnuit (intervenție chirurgicală, traumă, infecție), este indicată creșterea dozei de corticosteroizi cu acțiune rapidă înainte, în timpul și după situația de stres. Pacienții expuși la stres sever, după tratamentul cu glucocorticoizi, trebuie atent monitorizați pentru simptomele insuficienței suprarenale.

Administrarea de lungă durată a corticosteroizilor în doze farmacologice poate determina supresia axului hipotalamic-hipofizo-adrenal (HHA) (insuficiență adrenocorticală secundară). Gradul și durata insuficienței adrenocorticale produse este variabilă în rândul pacienților și depinde de doză, frecvență, momentul administrării și durata terapiei cu glucocorticoizi. La pacienții cu insuficiență adrenală secundară, poate apărea insuficiență adrenală acută (criză addisoniană) și care poate fi letală dacă tratamentul cu glucocorticoizi este întrerupt brusc. La acești pacienți, tratamentul trebuie oprit prin reducerea treptată a dozei. Acest tip de insuficiență relativă poate persista chiar luni după terminarea tratamentului. Terapia hormonală trebuie reinstituită în orice situație de stres care apare în această perioadă.

Un sindrom de sevraj steroidic, aparent fără legătură cu insuficiența adrenocorticală, poate, de asemenea, să apară la întreruperea bruscă a glucocorticoizilor. Acest sindrom include simptome precum: anorexie, greață, vărsături, letargie, cefalee, febră, dureri articulare, descuamare, mialgie, pierdere în greutate, și/sau hipotensiune arterială.

Deoarece glucocorticoizii pot produce sau agrava sindromul Cushing, glucocorticoizii trebuie evitați la pacienții cu sindrom Cushing.

Corticosteroizii au un efect mai puternic la pacienții cu hipotiroidism. În timpul tratamentului cu corticosteroizi trebuie monitorizată inițierea tratamentului de substituție cu hormoni tiroidieni la pacienții cu hipertiroidism sau hipotiroidism.

Nutriție și metabolism

Corticosteroizii, inclusiv hidrocortizonul, pot crește glicemia, pot agrava diabetul zaharat pre-existent și pot crește probabilitatea de apariție a diabetului zaharat la pacienții cărora li s-au administrat glucocorticoizi pe termen lung.

Efecte psihice

În cazul administrării glucocorticoizilor pot apărea tulburări psihice care variază de la euforie, insomnie, schimbări de dispoziție, modificări de personalitate și depresie severă, la manifestări psihotice clinic evidente. De asemenea, instabilitatea emoțională sau tendințele psihotice existente pot fi agravate de glucocorticoizi.

La administrarea de corticosteroizi sistemici pot apărea reacții adverse psihice. De obicei simptomele debutează în câteva zile sau săptămâni de la inițierea tratamentului. Majoritatea reacțiilor se remit fie la micșorarea dozei sau la întreruperea medicamentului, deși poate fi necesar un tratament specific.

Au fost raportate efecte psihice la întreruperea corticosteroizilor; frecvența este necunoscută. Pacienții/persoanele îngrijitoare trebuie încurajate să se adreseze medicului dacă pacientul manifestă simptome psihice, în mod special dacă se suspectează instalarea unei stări depresive sau a ideății suicidare. Pacienții/persoanele îngrijitoare trebuie să fie atenți la posibile tulburări psihice care pot apărea în timpul sau imediat după scăderea dozei sau întreruperea corticosteroizilor sistemici.

Efecte la nivelul sistemului nervos

Corticosteroizii trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu convulsii.

Corticosteroizii trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu miastenia gravis (vezi și punctul despre miopatie „Efecte asupra sistemului muscular scheletic”).

Evenimentele medicale grave au fost raportate în asociere cu administrarea pe cale intratecală/epidurală (vezi pct. 4.8).

Au fost raportate cazuri de lipomatoză epidurală la pacienții aflați în tratament cu corticosteroizi, în special cu utilizarea pe termen lung la doze mari.

Efecte oculare

Glucocorticosteroizii trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu herpes simplex ocular datorită riscului de perforare a corneei. Se recomandă monitorizarea oftalmologică regulată.

Utilizarea de lungă durată a corticosteroizilor poate cauza cataractă posterioară subcapsulară și cataractă nucleară (în special la copii), exoftalmie sau presiune intraoculară crescută, ceea ce poate duce la glaucom cu posibilă deteriorare a nervilor optici. Riscul de dezvoltare a infecțiilor secundare de origine fungică sau virală la nivelul ochiului este crescut la pacienții cărora li se administrează glucocorticoizi.

Tulburările de vedere pot fi raportate 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 pacientului la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile, care pot include cataractă, glaucom sau boli rare precum corioretinopatia seroasă centrală (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi. Corioretinopatia seroasă centrală poate duce la dezlipire de retină.

Efecte cardiace

Efectele adverse ale corticosteroizilor asupra sistemului cardiovascular, precum dislipidemia și hipertensiunea arterială, pot predispute pacienții cu factori de risc cardiovascular preexistenți, la efecte cardiovasculare suplimentare dacă urmează tratament de lungă durată cu doze mari.

Sunt recomandate teste suplimentare la pacienții cu risc crescut.

În caz de insuficiență cardiacă congestivă, corticosteroizii sistemici trebuie utilizați cu precauție și doar dacă este strict necesar.

Efecte vasculare

S-a raportat apariția trombozei, inclusiv trombembolism venos, în asociere cu corticosteroizi (vezi pct. 4.8). În consecință, corticosteroizii trebuie administrați cu precauție la pacienții care prezintă sau cu predispoziție pentru tulburări tromboembolice.

Corticosteroizii trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu hipertensiune arterială.

Efecte gastrointestinale

Dozele crescute de corticosteroizi pot duce la apariția pancreatitei acute.

Tratamentul cu glucocorticoizi poate masca simptomele unui ulcer (peptic), astfel încât perforația sau hemoragia se pot produce fără durere semnificativă. Tratamentul cu glucocorticoizi poate masca peritonita sau alte semne/simptome asociate tulburărilor gastrointestinale, precum perforația, ocluzia sau pancreatita. În cazul administrării concomitente cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), riscul apariției ulcerelor gastrointestinale este crescut.

Corticosteroizii trebuie utilizați cu prudență în colita ulcerativă nespecifică, dacă există o probabilitate de perforație iminentă, abces sau altă infecție piogenică. Se recomandă prudență și în cazul diverticulitei, anastomozelor intestinale noi, ulcerului peptic activ sau latent.

Efecte hepatice

Hidrocortizonul poate avea un efect crescut la pacienții cu afecțiuni hepatice, deoarece metabolizarea și eliminarea hidrocortizonului sunt semnificativ mai scăzute la acești pacienți. Trebuie luată în considerare o reducere a dozei.

Efecte asupra sistemului muscular scheletic

Miopatia acută a fost raportată la utilizarea unor doze crescute de glucocorticoizi, cel mai frecvent la pacienți cu afecțiuni de transmisie neuromusculară (de exemplu, miastenia gravis) sau la pacienții care urmează tratament concomitent cu anticolinergice, precum medicamente blocante neuromusculare (de exemplu, pancuroniu). Această miopatie acută este generalizată, poate afecta mușchii oculari și respiratori și poate determina tetrapareză. Pot apărea creșteri ale valorilor serice ale creatinkinazei. Ameliorarea sau recuperarea clinică după încetarea administrării corticosteroizilor poate dura de la săptămâni până la ani.

Osteoporoza este o reacție adversă frecventă, dar rar indentificată ca fiind asociată utilizării de lungă durată a glucocorticizilor în doze crescute.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Corticosteroizii trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu insuficiență renală.

Investigații

Se recomandă prudență atunci când hidrocortizonul se administrează la pacienții cu insuficiență cardiacă din cauza efectului mineralocorticoid al hidrocortizonului. Hidrocortizonul poate determina creșterea tensiunii arteriale, retenția de sare și apă și creșterea excreției de potasiu. Poate fi necesară instituirea unei diete cu restricție de sare și suplimentare cu potasiu. Toți glucocorticoizii cresc excreția de calciu.

Leziuni, intoxicații și complicații procedurale

Corticosteroizii cu administrare sistemică nu sunt indicați și, prin urmare, nu trebuie să fie utilizați pentru tratamentul traumatismului cranian sau accidentului vascular cerebral, deoarece este puțin probabil să aibă un efect benefic și chiar pot fi dăunători. Pentru traumatismul cranian, un studiu multicentric a evidențiat un nivel ridicat al mortalității la 2 săptămâni și 6 luni după leziune, la pacienții cărora li s-a administrat metilprednisolon succinat de sodiu comparativ cu placebo. Nu a fost stabilită o asociere cauzală cu tratamentul cu metilprednisolon succinat de sodiu.

Altele

Este de așteptat ca tratamentul în asociere cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicistat, să mărească riscul de reacții adverse sistemice. Administrarea în asociere 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.

După administrarea de corticosteroizi sistemici s-au raportat crize de feocromocitom, care pot fi letale. Corticosteroizii trebuie administrați numai pacienților cu feocromocitom suspectat sau diagnosticați cu feocromocitom, după o evaluare adecvată a raportului risc/beneficiu.

Copii și adolescenți

Corticosteroizii pot determina încetinirea creșterii la nou-născuți, copii sau adolescenți; aceasta poate fi ireversibilă. Creșterea și dezvoltarea nou-născuților și a copiilor cărora li se administrează un tratament de lungă durată cu corticosteroizi trebuie atent monitorizate. Creșterea poate fi inhibată la copiii cărora li se administrează tratament de lungă durată cu glucocorticoizi, zilnic, cu doze divizate. Administrarea trebuie restricționată la cazurile cele mai grave.

Sugarii și copiii aflați în tratament de lungă durată cu corticosteroid prezintă risc de creștere a presiunii intracraniene. Dozele mari de corticosteroizi pot produce pancreatită la copii și adolescenți.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Hidroclortizonul este metabolizat de către 11 β -hidroxisteroid dehidrogenaza de tip 2 (11 β -HSD2) și enzima 3A4 a citocromului P450 (CYP) (vezi pct. 5.2).

INHIBITORII CYP3A4 - Pot scădea clearance-ul hepatic și pot crește concentrațiile plasmatice ale hidroclortizonului. În prezența unui inhibitor al CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, claritromicină și suc de grapefruit), poate fi necesară ajustarea dozei de hidroclortizon pentru a evita toxicitatea steroidiană.

INDUCTORII CYP3A4 - Pot crește clearance-ul hepatic și pot scădea concentrațiile plasmatice de hidroclortizon. În prezența unui inductor al CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenobarbital și fenitoină), poate fi necesară creșterea dozei de hidroclortizon pentru obținerea răspunsului terapeutic dorit.

SUBSTRATURII CYP3A4 - În prezența unui alt substrat al CYP3A4, clearance-ul hepatic al hidroclortizonului poate fi afectat, fiind necesară ajustarea corespunzătoare a dozei. Este posibil ca reacțiile adverse asociate utilizării individuale a fiecărui medicament să aibă o probabilitate de apariție crescută la administrarea în asociere.

ALTE EFECTE DECÂT CELE MEDIATE PRIN INTERMEDIUL CYP3A4 - Alte interacțiuni și efecte care apar la administrarea de hidroclortizon sunt descrise în Tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1 prezintă interacțiunile sau efecte medicamentoase ale hidroclortizonului, cele mai frecvente și/sau clinic importante.

Tabel 1. Interacțiuni/efecte importante ale medicamentelor sau substanțelor active la asocierea cu hidrocortizon

Clasa sau tipul medicamentului - MEDICAMENTUL sau SUBSTANȚA	Interacțiune/Efect
Antibacterian - ISONIAZIDĂ	INHIBITOR CYP3A4
Antibiotic, Antituberculos - RIFAMPICINĂ	INDUCTOR CYP3A4
Anticoagulante (orale)	Efectul corticosteroizilor asupra anticoagulantelor orale este variabil. Există rapoarte privind efectele crescute ale anticoagulantelor atunci când sunt administrate în asociere cu corticosteroizi. Prin urmare, indicatorii de coagulare trebuie monitorizați pentru a menține efectele anticoagulante dorite.
Anticonvulsivante - CARBAMAZEPINĂ	INDUCTOR (și SUBSTRAT) CYP3A4
Anticonvulsante - FENOBARBITAL - FENITOINĂ	INDUCTORI CYP3A4
Anticolinergice - BLOCANTE NEUROMUSCULARE	Corticosteroizii pot influența efectul anticolinergicilor. 1) A fost raportată miopatie acută la administrarea concomitentă de doze crescute de corticosteroizi împreună cu anticolinergice, precum medicamente blocante neuromusculare (vezi pct. 4.4). 2) A fost raportată antagonizarea efectelor blocante musculare ale pancuroniu și vecuroniu la pacienți care utilizau corticosteroizi. Se așteaptă ca această interacțiune să apară la toate blocantele neuromusculare competitive.
Anticolinesteraze	Corticosteroizii pot reduce efectul anticolinesterazicelor în miastenia gravis.
Antidiabetice	Deoarece corticosteroizii pot crește concentrația serică de glucoză, poate fi necesară ajustarea dozei de medicamente antidiabetice.
Antiemetice - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBITORI (și SUBSTRATURI) CYP3A4
Antifungice - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	INHIBITORI (și SUBSTRATURI) CYP3A4
Antivirale - INHIBITORI DE PROTEAZĂ HIV	INHIBITORI (și SUBSTRATURI) CYP3A4 1) Inhibitorii de protează, cum sunt indinavir și ritonavir, pot crește concentrațiile plasmatice ale corticosteroizilor. 2) Corticosteroizii pot induce metabolismul inhibitorilor de protează HIV, determinând concentrații plasmatice reduse.
Potențatori farmacocinetici -COBICISTAT	INHIBITORI CYP3A4
Inhibitori de aromatază - AMINOGLUTETIMIDA	Supresia suprarenală indusă de aminoglutetimidă poate exacerba modificările endocrine determinate de tratamentul de lungă durată cu glucocorticoizi.
Blocanți al canalelor de calciu - DILTIAZEM	INHIBITOR (și SUBSTRAT) CYP3A4
Glicozide cardiotonice - DIGOXINA	Utilizarea concomitentă a corticosteroizilor cu glicozide tonicardiace poate crește posibilitatea apariției aritmiilor sau a toxicității digitale asociate cu hipopotasemia. La toți pacienții cărora li se administrează oricare dintre aceste asocieri de

Estrogeni (inclusiv contraceptive orale care conțin estrogeni)	medicamente, trebuie monitorizate atent concentrațiile plasmatice ale electrolitelor, în special kaliemia. INHIBITOR (și SUBSTRAT) CYP3A4 Estrogenii pot potența efectele hidrocortizonului prin creșterea concentrației de transcortină și, prin urmare, scăderea cantității de hidrocortizon disponibil pentru a fi metabolizat. Ajustările dozei de hidrocortizon pot fi necesare în cazul în care estrogenii sunt adăugați sau retrași dintr-un regim stabil de dozare.
- SUC DE GRAPEFRUIT	INHIBITOR CYP3A4
Imunosupresive - CICLOSPORINĂ	INHIBITOR (și SUBSTRAT) CYP3A4 Creșterea activității, atât a ciclosporinei, cât și a corticosteroizilor poate să apară atunci când cele două sunt utilizate concomitent. Au fost raportate convulsii cu această utilizare concomitentă.
Imunosupresive - CICLOFOSFAMIDĂ - TACROLIMUS	SUBSTRATURI CYP3A4
Antibiotice macrolide - CLARITROMICINĂ - ERITROMICINĂ	INHIBITORI (și SUBSTRATURI) CYP3A4
Antibiotice macrolide - TROLEANDOMICINĂ	INHIBITOR CYP3A4
AINS - doze mari de ASPIRINĂ (acid acetilsalicilic)	1) Incidența hemoragiilor gastrointestinale și a ulcerărilor poate crește la administrarea concomitentă de corticosteroizii cu AINS. 2) Corticosteroizii pot crește clearance-ul aspirinei în doze mari, ceea ce poate duce la scăderea valorilor serice ale salicilatului. Întreruperea tratamentului cu corticosteroizi poate duce la creșterea valorilor serice ale salicilatului, ceea ce ar putea duce la creșterea riscului de toxicitate a salicilaților.
Agenții care elimină potasiul	Când corticosteroizii sunt administrați concomitent cu medicamente care elimină potasiul (adică diuretice), pacienții trebuie atent monitorizați pentru apariția hipopotasemiei. De asemenea, există un risc crescut de hipopotasemie la utilizarea concomitentă a corticosteroizilor cu amfotericină B, xantine sau beta-2 agoniști. Au fost raportate cazuri în care utilizarea concomitentă a amfotericinei B și a hidrocortizonului a fost urmată de cardiomegalie și insuficiență cardiacă congestivă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente privind utilizarea hidrocortizonului la femeile gravide. Teratogenitatea, sub formă de palatoschizis, a fost observată în experimentele pe animale. Mai ales șoarecii s-au dovedit a fi sensibili la acest lucru. Cu toate acestea, relevanța pentru sarcină la om este scăzută. Hidrocortizon Rompharm poate fi utilizat cu indicație strictă. Utilizarea cronică a dozelor mai mari trebuie evitată cât mai mult posibil, având în vedere riscul de insuficiență suprarenală la nou-născuți.

Alăptarea

Corticosteroizii sunt excretați în laptele uman; prin urmare, Hidrocortizon Rompharm nu trebuie utilizat în timpul alăptării decât după o analiză atentă a beneficiilor pentru mamă și riscurilor pentru copil.

Fertilitatea

Nu există dovezi că corticosteroizii afectează în mod negativ fertilitatea (vezi pct. 5.3).

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

Trebuie luate în considerare posibilele reacții adverse ale acestui medicament, cum sunt tulburări vizuale, slăbiciune musculară, modificări ale dispoziției (euforie și depresie) și convulsii care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În cazul în care sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu următoarele căi de administrare contraindicate: Intratecală/Epiduală: arahnoidită, boală funcțională gastro-intestinală/disfuncție de vezică urinară, cefalee, meningită, parapareză/paraplegie, convulsii, tulburări senzoriale. Frecvența acestor reacții adverse nu este cunoscută.

Următoarele reacții adverse au fost observate la tratamentul parenteral cu corticosteroizi. Includerea lor în această listă nu înseamnă că această reacție adversă specifică a fost văzută când se utilizează hidrocortizonul. În tabel frecvența următoarelor reacții adverse nu poate fi determinată din datele disponibile și nu este cunoscută.

Tratamentul cu glucocorticoizi poate duce, chiar și în cazul unor doze mici, la următoarele reacții adverse:

Prezentare generală a reacțiilor adverse	
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<i>Infecții și infestări</i>	Infecție oportunistă, infecție mascată, infecție (activarea infecției, inclusiv reactivarea tuberculozei)
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</i>	Sarcom Kaposi, criză de feocromocitom
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Leucocitoză
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Hipersensibilitate la medicament, reacție anafilactică, reacție anafilactoidă
<i>Tulburări endocrine</i>	Sindrom Cushing, supresia axului hipotalamic-hipofizar-adrenal, sindrom de sevraj steroidian
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Acidoză metabolică, retenție de sodiu, retenție de lichide, alcaloză hipopotasemică; dislipidemie, reducerea toleranței la glucoză; creșterea necesarului de insulină (sau de medicamente hipoglicemizante orale la pacienții cu diabet zaharat), lipomatoză, apetit alimentar crescut
<i>Tulburări psihice</i>	Tulburare afectivă (incluzând depresie, dispoziție euforică, stări emoționale, dependență de droguri, idee suicidară), tulburare psihotică (incluzând manie, iluzii, halucinații și schizofrenie), tulburări mentale, modificări de personalitate, stare confuzională, anxietate, tulburări de dispoziție, comportament anormal, insomnie, iritabilitate, exacerbare a comportamentului psihotic preexistent
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Lipomatoză epidurală, presiune intracraniană crescută, hipertensiune intracraniană benignă, convulsii, amnezie, tulburare cognitivă, amețeli, cefalee
<i>Tulburări oculare</i>	Corioretinopatie, cataractă, glaucom, exoftalmie, vedere încețoșată (vezi și pct. 4.4)
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Vertij
<i>Tulburări cardiace</i>	Insuficiență cardiacă congestivă (la pacienții susceptibili), cardiomiopatie hipertrofică la copiii născuți prematur

<i>Tulburări vasculare</i>	Tromboză, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Embolie pulmonară, sughituri
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Ulcer gastric (cu posibilă perforare și sângerare), perforație intestinală, hemoragie gastrică, pancreatită, esofagită, distensie abdominală, durere abdominală, diaree, dispepsie, greață
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Angioedem, hirsutism, peteșii, echimoze, atrofie cutanată, eritem, hiperhidroză, vergeturi, erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, acnee
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Slăbiciune musculară, mialgie, miopatie, atrofie musculară, osteoporoză, osteonecroză, fractură pe os patologic, artropatie neuropatică, artralgie, întârziere a creșterii, fractură vertebrală de compresie, ruptură de tendon
<i>Tulburări ale aparatului genital și ale sânului</i>	Menstruație neregulată
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Vindecare încetinită a leziunilor, edem periferic, fatigabilitate, stare generală de rău, reacție la locul injectării
<i>Investigații diagnostice</i>	Creștere a presiunii intraoculare, scădere a toleranței la carbohidrați, scădere a concentrației plasmatice a potasiului, creștere a concentrației calciului în urină, creștere a valorii serice a alanin-aminotransferazei, creștere a valorii serice a aspartat-aminotransferazei, creștere a valorii serice a fosfatazei alcaline, creștere a concentrației plasmatice ureei, suprimare a reacțiilor la teste cutanate, creștere în greutate

Copii și adolescenți

Infecțiile cu o evoluție mai gravă sau chiar letală în timpul administrării concomitente de glucocorticosteroizi (cum sunt varicela sau rujeola) sunt mai frecvente la copii decât la adulți.

Creșterea poate fi suprimată în cazul tratamentului cu glucocorticoizi pe termen lung (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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

Nu există un sindrom clinic de supradozaj acut cu corticosteroizi.

Dozele repetate frecvent (zilnic sau de câteva ori pe săptămână) pentru o lungă perioadă de timp pot provoca sindrom Cushing.

În caz de supradozaj, nu este disponibil un antidot specific; tratamentul este simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

Hidrocortizonul este dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: corticosteroizi de uz sistemic, glucocorticoizi, codul ATC: H02AB09.

Glucocorticoizii, produși în mod natural și cei obținuți prin sinteză, sunt steroizi adrenocorticali. Glucocorticoizii sintetizați în mod natural (hidrocortizon și cortizon), care au și proprietăți de retenție salină, sunt utilizați ca terapie de substituție în insuficiența corticosuprarenală.

Hemisuccinatul de hidrocortizon are aceleași efecte metabolice și antiinflamatoare ca și hidrocortizonul. Când se administrează parenteral și în cantități echimolare, cei doi compuși sunt echivalenți în activitatea biologică. Esterul succinat de sodiu cu hidrocortizon, foarte solubil în apă, permite administrarea imediată intravenoasă a unor doze mari de hidrocortizon într-un volum mic de diluant și este deosebit de util în cazul în care sunt necesare rapid concentrații plasmatice crescute de hidrocortizon. După administrarea intravenoasă de hidrocortizon succinat de sodiu, efectele sunt detectabile în decurs de o oră și persistă pentru o perioadă variabilă.

Eficacitatea relativă a metilprednisolonului succinat de sodiu și a hidrocortizonului succinat de sodiu, după cum este indicată prin reducerea numărului de eozinofile, este de 5: 1 după administrarea intravenoasă. Acest lucru este în concordanță cu potența orală relativă a metilprednisolonului și hidrocortizonului.

Tabel 2. Potențele relative și dozele echivalent de corticosteroizi convenționali

Corticosteroid	Efectul relativ antiinflamator	Efectul relativ mineralocorticoid	Doza echivalentă (mg)	Timp de înjumătățire plasmatic (minute)
Cortizon	0,8	0,8	25	30
Hidrocortizon	1,0	1,0	20	90
Prednison	4,0	0,8	5	60
Prednisolon	4,0	0,8	5	200
Triamcinolon	5,0	0,0	4,0	300
Metilprednisolon	5,0	0,0	4,0	180
Betametazonă	25,0	0,0	0,75	100-300
Dexametazonă	25-30	0,0	0,75	100-300
Fludrocortizon	10	125	-	200

Glucocorticoizii difuzează prin membranele celulare și formează complexe cu receptori specifici din citoplasmă. Aceste complexe trec în nucleul celulei, se fixează de ADN (cromatină) și se stimulează transcripția ARN mesager și sinteza proteinelor ulterioare a diferitelor enzime responsabile în cele din urmă de efectele observate după utilizarea sistemică a glucocorticoizilor.

Glucocorticoizii provoacă efecte metabolice profunde și variate. În plus, ei modifică răspunsul imun al organismului la diverși stimuli.

Activitatea farmacologică maximă a glucocorticoizilor se realizează mai târziu decât valorile maxime din sânge. Acest lucru pare să indice că majoritatea efectelor acestor medicamente nu se bazează pe acțiunea directă a medicamentului, ci mai degrabă pe modificarea activității enzimatice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica hidrocortizonului la subiecții sănătoși de sex masculin a demonstrat cinetică neliniară atunci când a fost administrată o singură doză intravenoasă de hidrocortizon sodiu succinat mai mare de 20 mg, iar parametrii farmacocinetici corespunzători ai hidrocortizonului sunt prezentați în Tabelul 3.

Tabel 3. Parametrii farmacocinetici medii (SD) ai hidrocortizonului după administrarea de doze unice intravenoase

	Adulți sănătoși de sex masculin (21-29 ani; N = 6)
--	---

Doză (mg)	5	10	20	40
Expunere totală (ASC _{0-∞} ; ngxora/ml)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Clearance (Cl; ml/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Volum de distribuție la starea de echilibru (V _{dse} ; l)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)
Timp de înjumătățire (t _{1/2} ; ore)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)

ASC_{0-∞} = Aria de sub curba concentrației plasmatice de la zero până la infinit.

Absorbție

După administrarea unor doze unice intravenoase de hidrocortizon succinat de sodiu de 5, 10, 20 și 40 mg la subiecți sănătoși de sex masculin, valorile medii ale concentrațiilor maxime obținute la 10 minute după administrare au fost 312, 573, 1095 și, respectiv, 1854 ng/ml. Hidrocortizonul succinat de sodiu este absorbit rapid atunci când este administrat intramuscular.

Distribuție

Hidrocortizonul se distribuie extensiv în țesuturi, traversează bariera hemato-encefalică și este secretat în laptele matern. Volumul de distribuție la starea de echilibru pentru hidrocortizon a variat de la aproximativ 20 la 40 l (Tabelul 3). Hidrocortizonul se leagă la glicoproteina transcortină (adică, globulina care leagă corticoizi) și albumină. Legarea de proteine în plasmă a hidrocortizonului la om este de aproximativ 92%.

Metabolizare

Hidrocortizonul (adică, cortizolul) este metabolizat de către 11β-HSD2 la cortizon și mai departe la dihidrocortizon și tetrahidrocortizon. Alți metaboliți includ dihidrocortizolul, 5α-dihidrocortizolul, tetrahidrocortizolul și 5α-tetrahidrocortizolul. Cortizonul poate fi transformat în cortizol prin 11β-hidroxisteroid dehidrogenaza de tip I (11β-HSD1). Hidrocortizonul este, de asemenea, metabolizat de către CYP3A4 la 6β-hidroxycortizol (6β-OHF), iar 6β-OHF a variat de la 2,8% până la 31,7% din totalul metaboliților produși, ceea ce demonstrează o variabilitate interindividuală mare.

Eliminare

Eliminarea dozei administrate este aproape completă în 12 ore. Când hidrocortizon succinat de sodiu este administrat intramuscular, se excretă într-un model similar cu cel observat după injectarea intravenoasă.

Grupe speciale

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică.

Datele din literatură susțin că hidrocortizonul are un efect crescut la pacienții cu afecțiuni hepatice, deoarece metabolizarea și eliminarea hidrocortizonului sunt semnificativ mai scăzute la acești pacienți. Trebuie luată în considerare o reducere a dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutageneză/ carcinogeneză:

Hidrocortizonul este negativ în testul de mutagenicitate bacteriană. Hidrocortizonul a provocat aberații cromozomiale în limfocitele umane *in vitro* și la șoarece *in vivo*. Cu toate acestea, relevanța biologică a acestor rezultate nu este clară, deoarece hidrocortizonul nu a crescut incidența tumorii în timpul unui studiu de carcinogenitate de 2 ani.

Toxicitate asupra funcției de reproducere:

S-a arătat că corticosteroizii reduc fertilitatea atunci când sunt administrați șobolanilor.

S-a demonstrat că corticosteroizii sunt teratogeni la multe specii atunci când sunt administrați în doze echivalente cu doza umană. În studiile privind reproducerea pe animale, s-a arătat că glucocorticoizii cresc incidența malformațiilor (palatoschizis, malformații osoase), letalitatea embriofetală și întârzierea creșterii intrauterine. În cazul hidrocortizonului, s-a observat palatoschizis atunci când a fost administrat la femele gestante de șoarece și hamster.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere pentru reconstituire:

Fosfat dihidrogen de sodiu dihidrat

Fosfat hidrogen disodic anhidru

Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis:

2 ani

După reconstituire și diluare:

Stabilitatea soluției după reconstituire cu 2 ml de apă sterilă injectabilă nu a fost investigată. Prin urmare, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat.

După reconstituire și apoi diluare cu 100 ml și 1000 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9%, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 4 ore la 25°C.

După reconstituire și apoi diluare cu 100 ml și 1000 ml soluție injectabilă de glucoză 5%, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 4 ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de depozitare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră tip I, închis cu dop gri din cauciuc bromobutlic și sigilat cu un capac din plastic de culoare albă și capsă detașabilă din aluminiu.

Mărimi de ambalaj: 1, 10 flacoane. Cutie cu 1 flacon sau cutie cu 2 suporturi de protecție din folie PVC acoperite cu folie PET/PE cu câte 5 fiole fiecare și un prospect.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Prepararea soluțiilor

Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru a detecta prezența particulelor și decolorarea înainte de administrare.

După reconstituire, soluția este limpede fără particule vizibile sau precipitat. Preparatul nu conține conservant și este indicat pentru o singură utilizare. În mod normal, odată deschis, conținutul unui flacon trebuie utilizat imediat (vezi pct. 6.3).

Instrucțiuni

Se adaugă nu mai mult de 2 ml de apă sterilă pentru injecție la conținutul unui flacon cu pulbere sterilă, în condiții aseptice.

Pentru injecție intravenoasă sau intramusculară:

Pregătiți soluția conform descrierii de mai sus. Pentru injectarea intravenoasă sau intramusculară, nu este necesară o diluare suplimentară, se agită și se extrage pentru utilizare.

Pentru perfuzie intravenoasă:

Mai întâi, preparați soluția așa cum este descris mai sus, adăugând nu mai mult de 2 ml apă sterilă pentru injecție în flacon. Această soluție care conține 100 mg de hidrocortizon poate fi apoi adăugată la 100 ml până la 1 000 ml (dar nu mai puțin de 100 ml) dintr-una din următoarele soluții:

- soluție de glucoză 5%;
- soluție de clorură de sodiu 0,9%.

Dacă pacientul are restricție de sodiu, poate fi utilizată soluția de glucoză 5%.

Când se reconstituie după cum este indicat, pH-ul soluției va varia de la 7,0 la 8,0.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15571/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2019

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2024