

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20190209

Разрешение №

BG/MA/MP - 66282 / 15-08-2024

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хидрокортизон Ромфарм 100 mg прах за инжекционен/ инфузионен разтвор
Hydrocortisone Rompharm 100 mg powder for solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 133.7 mg хидрокортизон натриев сукцинат (hydrocortisone sodium succinate) еквивалентен на 100 mg хидрокортизон (hydrocortisone) (50 mg/ml когато се разтвори както е препоръчано).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 9.46 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

- Заместителна терапия при първична надбъбречнокорова недостатъчност (болест на Адисон и адреногенитален синдром) и вторична надбъбречна недостатъчност (поради (пан) хипопитуитаризъм). В първият случай, той трябва да се комбинира с минералкортикоид.
- При следните показания, хидрокортизонът или кортизонът не са продукти на първи избор, но могат да се използват като краткотрайна шокова терапия:
 - при тежки обостряния на ХОББ;
 - при статус астматикус (status asthmaticus);
 - като помощно средство при проява на тежки анафилактични реакции.

4.2 Дозировка и начин на приложениеДозировка

Хидрокортизон Ромфарм може да се прилага чрез интравенозно или интрамускулно инжектиране или чрез интравенозна инфузия. Интравенозното инжектиране е предпочитан метод за първоначална спешна употреба. След първоначалния спешен период трябва да се обмисли използването на по-дългодействащ инжекционен или перорален продукт. Продължителността на интравенозното приложение зависи от дозата; може да варира от 30 секунди (например 100 mg) до 10 минути (например 500 mg или повече).

Като цяло терапията с кортикостероиди с високи дози трябва да продължи само докато състоянието на пациента не се стабилизира (обикновено не повече от 48 до 72 часа).

Въпреки че нежеланите ефекти, свързани с краткотрайната кортикоидна терапия във високи дози са нечести, може да се появи пептична язва. Профилактична антиацидна терапия може да бъде показана.



Ако терапията с хидрокортизон трябва да продължи след 48 до 72 часа, може да възникне хипернатриемия, следователно може да е за предпочитане Хидрокортизон Ромфарм да се замени с кортикостероид, като метилпреднизолон натриев сукцинат, тъй като при него се наблюдава малко задържане на натрий или такова липсва.

Началната доза на Хидрокортизон Ромфарм е от 100 mg до 500 mg или повече, в зависимост от тежестта на състоянието. Тази доза може да се повтаря на интервали от 2, 4 или 6 часа, както е показано, в зависимост от клиничното състояние на пациента. Кортикостероидната терапия е допълнение към конвенционалната терапия и не е неин заместител.

При пациенти с чернодробно заболяване може да има повишен ефект (вж. точка 4.4) и може да се обмисли намаляване на дозата.

Педиатрична популация

Дозата на Хидрокортизон Ромфарм в педиатрията се определя повече от тежестта на състоянието и отговора на пациента, отколкото от възрастта или телесното тегло. Дозата за тези пациенти може да бъде намалена, но не трябва да бъде по-малка от 25 mg дневно (вж. точка 4.4).

Приготвяне на разтвори:

За инструкции относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Остри инфекции: вирусни инфекции и системни гъбични инфекции (бактериални инфекции: вж. точка 4.4).
- Язва на стомаха и дванадесетопръстника.
- Инфекции с тропически глисти
- Прилагането на живи или атенюирани живи ваксини с противопоказано при пациенти получаващи имunosупресивни дози кортикостероиди (вж. също точка 4.4).
- Интратекално приложение.
- Епидурално приложение.

Общите противопоказания и предпазни мерки при използването на системна глюкокортикоидна терапия важат и за Хидрокортизон Ромфарм.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Тъй като усложненията на лечението с глюкокортикоиди зависят от големината на дозата и продължителността на лечението, във всеки отделен случай трябва да се вземе решение за съотношението риск / полза относно дозата и продължителността на лечението и дали трябва да се прилага ежедневна или периодична терапия.

Трябва да се използва най-ниската възможна доза кортикостероид, за да се контролира състоянието по време на лечението и когато е възможно намаляване на дозата, намаляването и трябва да става постепенно.

Аспиринът и нестероидните противовъзпалителни средства трябва да се използват внимателно заедно с кортикостероиди (вж. точка 4.5).



Имуносупресивни ефекти / повишена чувствителност към инфекции

Глюкокортикоидите могат да повишат чувствителността към инфекции, могат да маскират някои признаци на инфекция и по време на употребата им могат да се появят нови инфекции. Когато е възможно, първо трябва да се определи патогенът (причинителят), отговорни за бактериалните инфекции. След това инфекциите трябва да се лекуват преди започване на употребата на глюкокортикостероиди. Под влияние на глюкокортикоидите резистентността може да намалее и може да е трудно да се определи местоположението на инфекцията.

Инфекциите причинени от всички видове патогени, включително вируси, бактерии, гъби, протозои и хелминти, могат да бъдат свързани с използването на глюкокортикоиди самостоятелно или в комбинация с други имуносупресори, които влияят върху клетъчния имунитет, хуморалния имунитет или неутрофилната функция. Такива инфекции могат да бъдат леки, но могат да бъдат и сериозни или дори фатални. Честотата на усложненията при инфекция се увеличава при терапия с кортикостероиди във висока доза.

Прилагането на живи или атенюирани живи ваксини е противопоказано при пациенти, получаващи имуносупресивна доза кортикостероиди (вж. също точка 4.4). На тези пациенти могат да се прилагат мъртви или инактивирани ваксини; въпреки това терапевтичният отговор на такива ваксини може да бъде намален. Прилагането на живи или атенюирани живи ваксини не е противопоказано при пациенти, получаващи неимуносупресивна доза глюкокортикоиди.

Употребата на хидрокортизонов натриев сукцинат при активна туберкулоза трябва да се ограничи до случаите на скоротечна или дисеминирана туберкулоза, при които кортикостероидът се използва за контрол на заболяването заедно с подходящ антитуберкулозен режим. Ако кортикостероидите са показани при пациенти с латентна туберкулоза или туберкулинова реактивност, е необходимо внимателно наблюдение, тъй като може да настъпи реактивиране на заболяването. По време на продължителна кортикостероидна терапия тези пациенти трябва да получават химиопрофилактика.

Съобщава се за саркома на Капоши при пациенти, получаващи кортикостероидна терапия. Прекъсването на приема на кортикостероиди може да доведе до клинична ремисия.

Публикациите относно използването на кортикостероиди при септичен шок показват както благоприятни, така и вредни ефекти. Рутинната употреба при септичен шок не се препоръчва. Независимо от това, последните проучвания предполагат, че допълнително прилаганите кортикостероиди могат да бъдат полезни при пациенти със септичен шок, страдащи от надбъбречна недостатъчност. По-специално, по-дългите курсове (5-11 дни) с прилагани в ниска доза кортикостероиди могат да понижат смъртността, особено при пациенти със септичен шок, зависим от вазопресор.

Ефекти върху имунната система

Могат да се появят алергични реакции. Тъй като са се появили редки случаи на кожни реакции и анафилактични / анафилактоидни реакции при пациенти, получаващи парентерална кортикостероидна терапия, трябва да се предприемат подходящи предпазни мерки преди прилагане, особено когато пациентът има анамнеза за лекарствена алергия.

Ендокринни ефекти

При пациенти на кортикостероидна терапия, подложени на необичаен стрес (операция, травма, инфекция), е показана повишена доза на бързодействащи кортикостероиди преди, по време и след стресовата ситуация. Пациентите, изложени на силен стрес след терапия с глюкокортикоиди, трябва внимателно да се наблюдават за симптоми на надбъбречна недостатъчност.



Фармакологичните дози кортикостероиди, прилагани за продължителни периоди, могат да доведат до хипоталамо-хипофизарна надбъбречна (ХХН) супресия (вторична адренокортикална недостатъчност). Степента и продължителността на развитата адренокортикална недостатъчност е различна при пациентите и зависи от дозата, честотата, времето на приложение и продължителността на терапията с глюкокортикоиди. При пациенти с вторична надбъбречна недостатъчност може да се появи остра надбъбречна недостатъчност (Адисонова криза), която може да бъде фатална, когато лечението с глюкокортикоиди се спре рязко. При тези пациенти лечението трябва да се прекрати чрез постепенно намаляване на дозата. Този тип относителна недостатъчност може дори да продължи месеци след края на лечението. Хормонотерапията трябва да се рестартира в случай на стресова ситуация през този период.

Синдром на отнемане на стероиди, на пръв поглед, несвързан с надбъбречната недостатъчност, може да възникне, когато терапията с глюкокортикостероиди се прекъсне внезапно. Симптомите на този синдром включват: анорексия, гадене, повръщане, летаргия, главоболие, треска, болки в ставите, десквамация, мигалгия, загуба на тегло и / или хипотония.

Тъй като глюкокортикоидите могат да предизвикат или да влошат синдрома на Кушинг, те трябва да се избягват при пациенти с болестта на Кушинг.

Кортикостероидите имат по-силен ефект при пациенти с хипотиреоидизъм. Инициирането на заместване на тироиден хормон при пациенти с хипер- или хипотиреоидизъм трябва да се проследява по време на лечението с кортикостероиди.

Хранене и метаболизъм

Кортикостероидите, включително хидрокортизонът, могат да повишат глюкозата в кръвта, да влошат съществуващ диабет и да увеличат шансовете за захарен диабет при пациенти на продължителна терапия с кортикостероиди.

Психични ефекти

Психични нарушения могат да се появят, когато се използват глюкокортикоиди, вариращи от еуфория, безсъние, промени в настроението, промени в личността и тежка депресия до проява на психотични признаци. Съществуващата емоционална нестабилност или психотични тенденции също могат да се влошат от глюкокортикоидите.

Потенциално, психични нежелани реакции могат да се появят при системни стероиди. Обикновено симптомите се появяват след няколко дни или седмици след започване на лечението. Повечето реакции отшумяват след редуциране на дозата или прекратяване на лечението, въпреки че може да е необходимо специфично лечение.

Има съобщения за психологични ефекти при спиране на лечението с кортикостероиди; като честотата им не е известна. Пациентите / болногледачите трябва да бъдат насърчавани да търсят лекарска помощ, ако се развият тревожни психологически симптоми, особено ако се подозира за потиснатост в настроението или идеи за самоубийство. Пациентите / болногледачите полагащи грижи трябва също да бъдат предупредени за възможни психиатрични смущения, които могат да възникнат по време или непосредствено след намаляване на дозата / прекратяване на лечението със системни стероиди.

Ефекти върху нервната система

Кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с припадъци



Кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с миастения гравис (вижте също раздела за миопатията, „Ефекти върху скелетно-мускулната система“).

Съобщавани са сериозни медицински събития във връзка с интратекални / епидурални пътища на приложение (вж. точка 4.8).

Има съобщения за епидурална липоматоза при пациенти, приемащи кортикостероиди, обикновено при продължителна употреба във високи дози.

Очни ефекти

Глюкокортикостероидите трябва да се използват предпазливо при пациенти с очен херпес симплекс поради възможен риск от перфорация на роговицата. Препоръчва се редовен офталмологичен мониторинг.

Продължителната употреба на кортикостероиди може да доведе до задна субкапсуларна катаракта и ядрена катаракта (особено при деца), екзофталмос или повишено вътреочно налягане, което може да доведе до глаукома с възможно увреждане на зрителните нерви. Установяването на вторични гъбични и вирусни инфекции на окото също може да бъде засилено при пациенти, получаващи глюкокортикостероиди.

Нарушения в зрението могат да бъдат съобщени при системна и локална употреба на кортикостероиди. Ако пациентът има симптоми като замъглено зрение или други зрителни нарушения, то трябва да се обмисли насочване към офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), които са били докладвани след употреба на системни и локални кортикостероиди. Централната серозна хориоретинопатия може да доведе до отделяне на ретината.

Сърдечни ефекти

Нежеланите ефекти на кортикостероидите върху сърдечно-съдовата система, като дислипидемия и хипертония, могат да предразположат лекуваните пациенти със съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори към усложнения, ако се използват високи дози и продължителни курсове.

При пациенти с риск се препоръчва провеждане на допълнителни тестове.

Системните кортикостероиди трябва да се използват с повишено внимание и само при строга необходимост в случаи на застойна сърдечна недостатъчност.

Съдови ефекти

Съобщава се за тромбоза, включително венозна тромбоемболия с кортикостероиди (вж. точка 4.8). В резултат, кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, които имат или могат да бъдат предразположени към тромбоемболични разстройства.

Стероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с хипертония.

Стомашно-чревни ефекти

Високите дози кортикостероиди могат да доведат до остър панкреатит.

Глюкокортикоидната терапия може да маскира симптомите на (пептична) язва, така че да се появи перфорация или кръвоизлив без значителна болка. Глюкокортикоидната терапия може да маскира



перитонит или други признаци / симптоми, свързани със стомашно-чревни нарушения като перфорация, обструкция или маскиране на панкреатит. В комбинация с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), рискът от развитие на стомашно-чревни язви се повишава.

Кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при неспецифичен улцерозен колит, ако има вероятност от предстояща перфорация, абсцес или друга пиогенна инфекция. Трябва да се внимава и при дивертикулит, свежа чревна анастомоза, активна или латентна пептична язва.

Чернодробни ефекти

Хидрокортизонът може да има повишен ефект при пациенти с чернодробно заболяване, тъй като при тези пациенти метаболизмът и елиминирането на хидрокортизона значително намаляват. Може да се обмисли редуциране на дозата.

Мускулно-скелетни ефекти

Съобщава се за остра миопатия при употребата на висока доза глюкокортикостероиди, най-често при пациенти с нарушения на невромускулната трансмисия (напр. миастения гравис) или при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с антихолинергични средства, като нервно-мускулни блокери (напр. панкуроний). Тази остра миопатия е генерализирана, може да ангажира очни и дишателни мускули и може да доведе до квадрипареза. Възможно е повишаване на нивата на креатин киназата. Клиничното подобрение или възстановяване след спиране на кортикостероидите може да изисква седмици до години.

Остеопорозата е често срещан, но рядко признат нежелан ефект, свързан с продължителна употреба на високи дози глюкокортикостероиди.

Бъбречни и пикочни нарушения

Кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Изследвания

Трябва да се внимава, когато хидрокортизон се прилага при пациенти със сърдечна недостатъчност поради минералкортикоидния ефект на хидрокортизона. Хидрокортизонът може да причини повишаване на кръвното налягане, задържане на сол и вода и повишена екскреция на калий. Може да се наложи ограничаване на солта в диетата и прием на добавки съдържащи калий. Всички глюкокортикостероиди увеличават екскрецията на калций.

Наранявания, отравяния и процедурни усложнения

Системните кортикостероиди не са показани за и следователно не трябва да се използват за лечение на травматично увреждане на мозъка или при инсулт, тъй като е малко вероятно да са от полза и дори могат да бъдат вредни. При травматично увреждане на мозъка мултицентрово проучване разкрива повишена смъртност 2 седмици и 6 месеца след нараняването при пациенти, на които е прилаган метилпреднизолон натриев сукцинат, в сравнение с плацебо. Не е установена случайна връзка с лечението с метилпреднизолон натриев сукцинат.

Други

Очаква се едновременно лечение с инхибитори на СYP3A, включително продукти, съдържащи кобицистат, да увеличи риска от системни странични ефекти. Комбинацията трябва да се избягва, освен ако ползата не надвишава повишения риск от системни кортикостероидни странични ефекти, като в такъв случай пациентите трябва да бъдат проследявани за такива ефекти.



Съобщава се за феохромоцитомна криза, която може да бъде фатална, след прилагане на системни кортикостероиди. Кортикостероидите трябва да се прилагат само при пациенти със съмнение или идентифициран феохромоцитом след подходяща оценка на съотношението риск / полза.

Педиатрична популация

Кортикостероидите причиняват забавяне на растежа в ранна детска, детска и юношеска възраст; това може да е необратимо. Растежът и развитието на кърмачета и деца при продължителна кортикостероидна терапия трябва да се наблюдават внимателно. Растежът може да бъде потиснат при деца, получаващи продължителна, многократна дневна доза, глюкокортикоидна терапия. Използването на такъв режим трябва да бъде ограничено до най-сериозните показания. Бебетата и децата при продължителна кортикостероидна терапия са изложени на особен риск от повишено вътречерепно налягане. Високите дози кортикостероиди могат да предизвикат панкреатит при деца.

Получени са съобщения за хипертрофична кардиомиопатия след приложение на хидрокортизон при недоносени новородени, поради което трябва да се извършва подходяща диагностична оценка и проследяване на сърдечната функция и структура.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Хидрокортизонът се метаболизира от 11 β -хидроксистероид дехидрогеназа тип 2 (11 β -HSD2) и цитохром P450 (CYP) 3A4 ензим (вж. точка 5.2).

CYP3A4 ИНХИБИТОРИ - Може да намалят чернодробния клирънс и да увеличат плазмените концентрации на хидрокортизона. В присъствието на инхибитор на CYP3A4 (напр. кетоназол, итраконазол, кларитромицин и сок от грейпфрут) може да се наложи редуциране на дозата на хидрокортизона, за да се избегне стероидна токсичност.

CYP3A4 ИНДУКТОРИ - Може да увеличат чернодробния клирънс и да понижат плазмените концентрации на хидрокортизон. В присъствието на индуктор на CYP3A4 (напр. рифампин, карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин) може да се наложи дозата на хидрокортизона да се повиши за постигане на желанния отговор.

CYP3A4 СУБСТРАТИ - При наличието на друг субстрат на CYP3A4 може да се повлияе чернодробният клирънс на хидрокортизона, като са необходими съответни корекции на дозата. Възможно е нежелани реакции, свързани с употребата на едно или друго лекарство самостоятелно да са по-вероятни, при съвместно приложение.

НЕ-CYP3A4- МЕДИИРАНИ ЕФЕКТИ - Други взаимодействия и ефекти, възникващи при хидрокортизон, са описани в таблица 1 по-долу.

Таблица 1 представя най-честите и / или клинично важни лекарствени взаимодействия или ефекти с хидрокортизон.

Таблица 1. Важни лекарство или вещество взаимодействия / ефекти с хидрокортизон



Клас Лекарство или Вид ЛЕКАРСТВО или ВЕЩЕСТВО	Взаимодействие / Ефект
Антибактериален - ИЗОНИАЗИД	СУРЗА4 ИНХИБИТОР
Антибиотик, антитуберкулозен - РИФАМПИН	СУРЗА4 ИНДУКТОР
Антикоагуланти (перорално)	Ефектът на кортикостероидите и на пероралните антикоагуланти е вариабилен. Има съобщения за засилени, както и за намалени ефекти на антикоагуланти, когато се прилагат едновременно с кортикостероиди. Следователно, индексите на коагулацията трябва да се мониторират, за да се поддържат желаните антикоагулантни ефекти.
Антиконвулсанти - КАРБАМАЗЕПИН	СУРЗА4 ИНХИБИТОР (и СУБСТРАТ)
Антиконвулсанти - ФЕНОБАРБИТАЛ - ФЕНИТОИН	СУРЗА4 ИНДУКТОРИ
Антихолинергици - НЕВРОМУСКУЛНИ БЛОКЕРИ	Кортикостероидите могат да повлияят на ефекта на антихолинергиците. 1) Съобщава се за остра миопатия при едновременната употреба на високи дози кортикостероиди и антихолинергици, като невромускулни блокиращи лекарства (вж. точка 4.4). 2) Съобщава се за антагонизъм на нервно-мускулните блокиращи ефекти на панкурониум и векуроний при пациенти, приемащи кортикостероиди. Това взаимодействие може да се очаква с всички конкурентни нервно-мускулни блокери.
Антихолинестеразни	Стероидите могат да намалят ефекта на антихолинестеразните лекарства при миастения гравис.
Антидиабетни	Тъй като кортикостероидите могат да повишат концентрацията на глюкоза в кръвта, може да са необходими корекции на дозата на антидиабетичните средства.
Антиеметичен - АПРЕПИТАНТ - ФОСАПРЕПИТАНТ	ИНХИБИТОРИ СУРЗА4 (и СУБСТРАТИ)
Противогъбични - ИТРАКОНАЗОЛ - КЕТОКОНАЗОЛ	ИНХИБИТОРИ СУРЗА4 (и СУБСТРАТИ)
Антивирусни - HIV ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ	ИНХИБИТОРИ СУРЗА4 (и СУБСТРАТИ) 1) Инхибиторите на протеазата, като индинавир и ритонавир, могат да повишат плазмените концентрации на кортикостероидите. 2) Кортикостероидите могат да индуцират метаболизма на HIV-протеазните инхибитори, което води до понижени плазмени концентрации.
Фармакокинетични подобрители -КОБИЦИСТАТ	ИНХИБИТОРИ НА СУРЗА4



Инхибитори на ароматазата - АМИНОГЛУТЕТИМИД	Потискането на надбъбречната жлеза, индуцирано с аминоглутетимид, може да изостри ендокринните промени, причинени от продължителното лечение с глюкокортикоиди.
Блокери на калциевите канали - ДИЛТИАЗЕМ	ИНХИБИТОР СУРЗА4 (и субстрат)
Сърдечни гликозиди - ДИГОКСИН	Едновременната употреба на кортикостероиди със сърдечни гликозиди може да увеличи възможността за аритмия или дигиталисна токсичност, свързана с хипокалиемия. При всички пациенти, приемащи някоя от тези комбинации лекарствена терапия, определянето на серумните електролити, особено нивата на калий, трябва да се проследява.
Естрогени (включително орални контрацептиви, съдържащи естрогени)	ИНХИБИТОР СУРЗА4 (и СУБСТРАТ) Естрогените могат да усилят ефектите на хидрокортизона чрез увеличаване на концентрацията на транскортина и по този начин да намалят количеството на хидрокортизона, което може да се метаболизира. Може да се наложи корекция на дозата на хидрокортизон, ако естрогените се добавят към или се прекратят в един стабилен режим на дозиране.
- ГРЕЙПФРУТОВ СОК	СУРЗА4 ИНХИБИТОР
Имуносупресант - ЦИКЛОСПОРИН	ИНХИБИТОР СУРЗА4 (и СУБСТРАТ) Повишената активност както на циклоспорин, така и на кортикостероиди може да възникне, когато се използват едновременно. Съобщава се за конвулсии при едновременна употреба.
Имуносупресант - ЦИКЛОФОСФАМИД - ТАКРОЛИМУС	СУРЗА4 СУБСТРАТИ
Макролидни антибиотици - КЛАРИТРОМИЦИН - ЕРИТРОМИЦИН	ИНХИБИТОРИ СУРЗА4 (и СУБСТРАТИ)
Макролидни антибиотици - ТРОЛЕАНДОМИЦИН	СУРЗА4 ИНХИБИТОР
НЕСТЕРОИДНИ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА - висока доза ASPIRIN (ацетилсалицилова киселина)	1) Може да има повишена честота на стомашно-чревно кървене и язви, когато кортикостероидите се прилагат с НСПВС. 2) Кортикостероидите могат да увеличат клирънса на аспирин във висока доза, което може да доведе до понижени серумни нива на салицилат. Прекратяването на лечението с кортикостероиди може да доведе до повишени серумни нива на салицилат, което може да доведе до повишен риск от салицилатна токсичност.
Калий- понижаващи агенти	Когато кортикостероидите се прилагат едновременно с калий понижаващи средства (т.е. диуретици), пациентите трябва да се проследяват за развитие на хипокалиемия. Съществува и повишен риск от хипокалиемия при едновременна употреба на кортикостероиди с амфотерицин В, ксантини или бета 2 агонисти. Има съобщения за случаи, при които едновременната употреба на амфотерицин В и хидрокортизон е последвана от уголемяване на сърцето и застойна сърдечна недостатъчност.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на хидрокортизон при бременни жени. При експерименти с животни е наблюдавана тератогенност под формата на разцепено небце. Особено чувствителни към това се оказват мишките. Въпреки това, релевантността при бременност, при хора обаче е ниска. Хидрокортизон Ромфарм може да се използва по строга индикация. Хроничната употреба на по-високи дози трябва да се избягва, доколкото е възможно, предвид риска от надбъбречна недостатъчност при новородени.

Кърмене

Кортикостероидите се екскретират в кърмата; следователно, Хидрокортизон Ромфарм трябва да се използва по време на кърмене само след внимателно преценка на предимствата и недостатъците за майката и детето.

Фертилитет

Няма доказателства, че кортикостероидите влияят неблагоприятно върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трябва да се имат предвид възможните странични ефекти на това лекарство като зрителни нарушения, мускулна слабост, промени в настроението (еуфория и депресия) и конвулсии, които могат да повлияят на способността за шофиране и работа с машини. Ако са засегнати, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщени са следните нежелани реакции със следните противопоказани пътища на приложение: Интратекален / епидурален: арахноидит, функционално стомашно-чревно заболяване / дисфункция на пикочния мехур, главоболие, менингит, парепареза / пареплегия, конвулсии, сензорни нарушения. Честотата на тези странични ефекти не е известна.

Следните нежелани реакции са наблюдавани при парентерална терапия с кортикостероиди. Включването им в този преглед не означава, че този специфичен страничен ефект е наблюдаван при използване на хидрокортизон. Честотата на следните странични ефекти не може да бъде определена от наличните данни и е представена с неизвестна честота в таблицата.

Лечението с глюкокортикоиди, дори в случай на ниски дози, може да доведе до следните странични ефекти:

Преглед на страничните ефекти	
Системо-органични класове [MedDRA-база данни на системо-органични класове]	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Опортюнистична инфекция, маскирана инфекция, инфекция (активиране на инфекция, включително реактивиране на туберкулоза)



Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Саркома на Капоши, феохромоцитомна криза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкоцитоза
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност към лекарства, анафилактична реакция, анафилактоидна реакция
Нарушения на ендокринната система	Синдром на Кушинг, потискане на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната (ХХН) ос, синдром на отнемане на стероиди
Нарушения на метаболизма и храненето	Метаболитна ацидоза, задържане на натрий, задържане на течности, хипокалиемична алкалоза; дислипидемия, намален глюкозен толеранс; повишени изисквания към инсулин (или перорални хипогликемични средства при диабетици), липоматоза, повишен апетит
Психични нарушения	Афективно разстройство (включително депресия, еуфорично настроение, повлияване на лабилността, зависимост от наркотици, самоубийствени мисли), психотично разстройство (включително мания, заблуди, халюцинации и шизофрения), психични разстройства, промяна на личността, конфузионно състояние, тревожност, промени в настроението, ненормално поведение, безсъние, раздразнителност, обостряне на съществуващо психотично поведение
Нарушения на нервната система	Епидурална липоматоза, повишено вътречерепно налягане, доброкачествена вътречерепна хипертония, гърчове, амнезия, когнитивно разстройство, замаяност, главоболие
Нарушения на очите	Хориоретинопатия, катаракта, глаукома, екзофталмия, замъглено зрение (вж. също точка 4.4)
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж
Сърдечни нарушения	Застойна сърдечна недостатъчност (при предразположени пациенти) Хипертрофична кардиомиопатия при недоносени новородени
Съдови нарушения	Тромбоза, хипертония, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Белодробна емболия, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	Пептична язва (с възможна перфорация и кървене), чревна перфорация, стомашно кървене, панкреатит, езофагит, коремна дистензия, коремна болка, диария, диспепсия, гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиоедем, хирзутизъм, петехии, екхимоза, атрофия на кожата, еритема, хиперхидроза, кожни стрии, кожен обрив, сърбеж, уртикария, акне



Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костни нарушения	Мускулна слабост, миалгия, миопатия, мускулна атрофия, остеопороза, остеонекроза, патологична фрактура, невропатична артропатия, артралгия, забавяне на растежа, спинална компресионна фрактура, разкъсване на сухожилие
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нередовна менструация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Забавено заздравяване, периферен оток, умора, неразположение, реакция на мястото на инжектиране
Изследвания	Повишено вътреочно налягане, понижен толеранс към въглехидрати, понижен калий в кръвта, повишен калций в урината, повишена аланин-аминотрансфераза, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена урея в кръвта, потискане на реакциите на кожни тестове, повишаване на телото

Педиатрична популация

Инфекциите с по-сериозен или дори фатален резултат по време на едновременната употреба на глюкокортикостероиди (като варицела или морбили) са по-чести при деца, отколкото при възрастни.

Растежът може да бъде потиснат в случай на продължително лечение с глюкокортикоиди (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” №8

1303 София

тел.: +3592 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма клиничен синдром на остро предозиране с кортикостероиди.

Повтарящите се чести дози (ежедневно или няколко пъти седмично) за дълго време могат да причинят синдром на Кушинг.

В случай на предозиране не е наличен специфичен антидот; лечението е поддържащо и симптоматично.

Хидрокортизонът може да се диализира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Глюкокортикоиди, АТС код: N02AB09



Глюкокортикоидите, естествени и синтетични са адренокортикални стероиди.

Естествените глюкокортикоиди (хидрокортизон и кортизон), които също имат задържащи соли свойства, се използват като заместителна терапия при състояние на адренокортикална недостатъчност.

Хидрокортизон натриев сукцинат има същите метаболитни и противовъзпалителни действия като хидрокортизона. Когато се дават парентерално и в еквимоларни количества, двете съединения са равностойни по биологична активност. Много разтворимият във вода натриев сукцинат естер на хидрокортизон позволява незабавното интравенозно приложение на високи дози хидрокортизон в малък обем разтворител и е особено полезен, когато се изискват бързо високи кръвни нива на хидрокортизон. След интравенозното инжектиране на хидрокортизон натриев сукцинат, видими ефекти се наблюдават в рамките на един час и се запазват за променлив период.

Относителната ефективност на метилпреднизолон натриев сукцинат и хидрокортизон натриев сукцинат, както е показано чрез намаляване на броя на еозинофилите е 5: 1 след венозно приложение. Това е в съответствие с относителната перорална потентност на метилпреднизолон и хидрокортизон.

Таблица 2. Относителна потентност и еквивалентни дози на конвенционалните кортикостероиди

Кортикостероид	Относителен противовъзпалителен ефект	Относителен минералкортикоиден ефект	Еквивалентна доза (mg)	плазмен полуживот (минути)
Кортизон	0.8	0.8	25	30
Хидрокортизон	1.0	1.0	20	90
Преднизон	4.0	0.8	5	60
Преднизолон	4.0	0.8	5	200
Триамцинолон	5.0	0.0	4.0	300
Метилпреднизолон	5.0	0.0	4.0	180
Бетаметазон	25.0	0.0	0.75	100-300
Дексаметазон	25-30	0.0	0.75	100-300
Флудрокортизон	10	125	-	200

Глюкокортикоидите дифундират през клетъчните мембрани и образуват комплекси със специфични рецептори в цитоплазмата. След това тези комплекси се изтласкват в ядрото на клетката, свързват се с ДНК (хроматин) и стимулират транскрипцията на информационната РНК и последващия протеинов синтез на различни ензими, които в крайна сметка са отговорни за ефектите, наблюдавани след системната употреба на глюкокортикоиди.

Глюкокортикоидите причиняват сериозни и разнообразни метаболитни ефекти. В допълнение, те променят имунния отговор на организма към различни стимули.

Максималната фармакологична активност на глюкокортикоидите се достига по-късно от пиковите им серумни нива. Това показва, че повечето от ефектите на тези лекарства не се основават на прякото действие на лекарството, а на промяна на активността на ензимите.

5.2 Фармакокинетични свойства



Фармакокинетиката на хидрокортизона при здрави мъже показва нелинейна кинетика при прилагане на единична интравенозна доза на хидрокортизон натриев сукцинат по-висока от 20 mg и съответните фармакокинетични параметри на хидрокортизона са представени в Таблица 3.

Таблица 3. Средни (SD) фармакокинетични параметри на хидрокортизона след единични интравенозни дози

	Здрави мъже възрастни (21-29 години; N = 6)			
Доза (mg)	5	10	20	40
Обща експозиция ($AUC_{0-\infty}$; ng·h/mL)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Клирънс (CL; mL/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Обем на разпределение в стационарно състояние (V_{dss} ; L)	20.7 (7.3)	20.8 (4.3)	26.0 (4.1)	37.5 (5.8)
Елиминационен полуживот ($t_{1/2}$; hr)	1.3 (0.3)	1.3 (0.2)	1.7 (0.2)	1.9 (0.1)

$AUC_{0-\infty}$ = площ под кривата от време нула до безкрайност.

Абсорбция

След прилагане на 5, 10, 20 и 40 mg единични интравенозни дози хидрокортизон натриев сукцинат при здрави мъже, средните пикови стойности, постигнати 10 минути след дозиране, са съответно 312, 573, 1095 и 1854 ng/mL. Хидрокортизоновият натриев сукцинат се абсорбира бързо, когато се прилага интрамускулно.

Разпределение

Хидрокортизонът се разпределя широко в тъканите, преминава кръвно-мозъчната бариера и се секретира с кърмата. Обемът на разпределение в стационарно състояние за хидрокортизон варира от приблизително 20 до 40 L (Таблица 3). Хидрокортизонът се свързва с гликопротеиновия транскортин (т.е. кортикостероид-свързващия глобулин) и албумина. Свързването на хидрокортизон с плазмените протеини при хора е приблизително 92%.

Биотрансформация

Хидрокортизонът (т.е. кортизолът) се метаболизира от 11 β -HSD2 до кортизон и по-нататък до дихидрокортизон и тетрахидрокортизон. Други метаболити включват дихидрокортизол, 5 α -дихидрокортизол, тетрахидрокортизол и 5 α -тетрахидрокортизол. Кортизонът може да бъде превърнат в кортизол чрез 11 β -хидроксистероидна дехидрогеназа тип 1 (11 β -HSD1). Хидрокортизонът също се метаболизира от CYP3A4 до 6 β -хидроксикортизол (6 β -OHF), а 6 β -OHF варира от 2,8% до 31,7% от общия брой произведени метаболити, демонстрирайки голяма интериндивидуална вариабилност.

Елиминиране

Екскрецията на приложената доза е почти пълна в рамките на 12 часа. Когато хидрокортизон натриев сукцинат се прилага интрамускулно, той се екскретира по модел, подобен на този, наблюдаван след интравенозно инжектиране.

Специални популации

Чернодробна недостатъчност

Не са провеждани фармакокинетични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Литературните данни подкрепят, че хидрокортизонът има повишен ефект при пациенти с чернодробно заболяване, тъй като метаболизмът и елиминирането на хидрокортизон е значително намален при тези пациенти. Трябва да се обмисли намаляване на дозата.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Мутагенеза / канцерогенеза:

Хидрокортизонът е отрицателен в теста за бактериална мутагенност. Хидрокортизон индуцира хромозомни аберации в човешки лимфоцити *in vitro* и при мишки *in vivo*. Биологичната значимост на тези находки обаче не е ясна, тъй като хидрокортизонът не повишава туморната честота по време на 2-годишно проучване за карциногенност.

Репродуктивна токсичност:

Доказано е, че кортикостероидите намаляват фертилитета, когато се прилагат на плъхове.

Кортикостероидите са показани като тератогенни при много видове, когато се дават в дози, еквивалентни на тези при хора. В репродуктивни проучвания с животни е показано, че глюкокортикоидите увеличават честотата на малформации (разцепване на небцето, скелетни малформации), ембрионално-фетален леталитет и втрематочно забавяне на растежа. При хидрокортизон се наблюдава разцепване на небцето, когато се прилага на бременни мишки и хамстери.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

Натриев дихидроген фосфат дихидрат
Динатриев хидрогенфосфат, безводен
Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

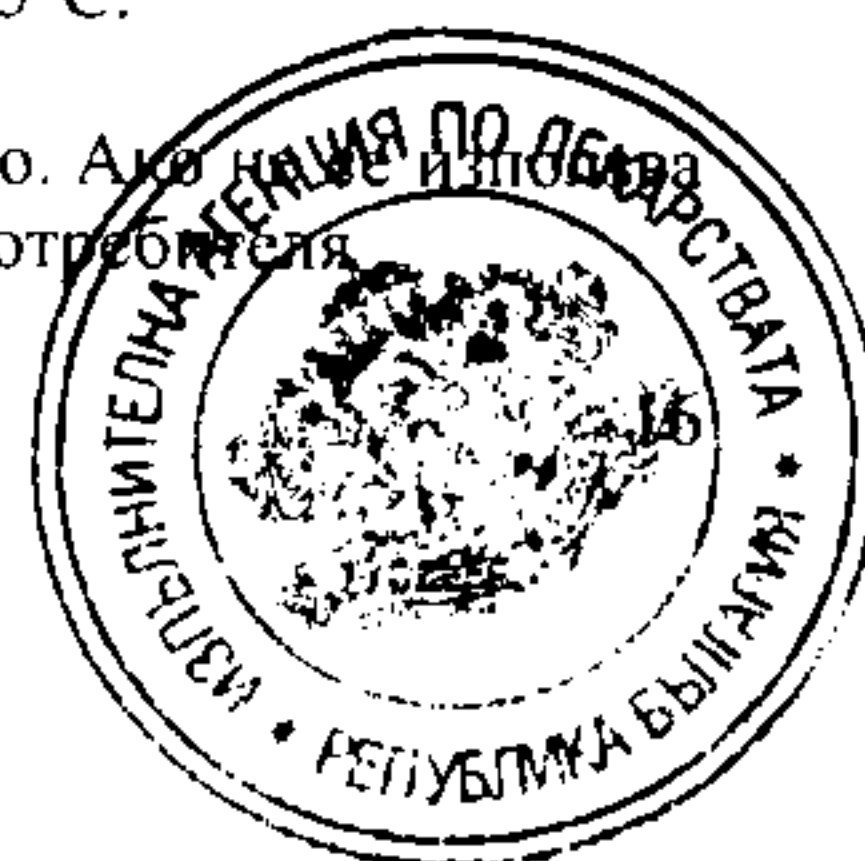
След разтваряне и разреждане

Стабилността при употреба на разтвор след разтваряне с 2 ml стерилна вода за инжекции не е изследвана. Следователно, приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно.

След разтваряне и разреждане със 100 ml и 1000 ml 0.9% инжекционен разтвор на натриев хлорид, химичната и физична стабилност при употреба е доказана за 4 часа при 25 ° C.

След разтваряне и разреждане със 100 ml и 1000 ml 5% инжекционен разтвор на глюкоза, химичната и физична стабилност при употреба е доказана в продължение на 4 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение при употреба са отговорност на потребителя.



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветен стъклен флакон тип I, затворен със сива бромбутилова гумена запушалка, затворен с алуминиева обкатка и бял пластмасов диск.

Картонена кутия с 1 или 10 флакона. Картонена кутия, съдържаща 1 флакон или картонена кутия съдържаща 2 вложки от PVC, запечатани с PET/PE фолио, с по 5 флакона всяка и листовка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на разтворите

Парентералните лекарствени продукти трябва да бъдат инспектирани визуално за наличие на прахови частици и промяна в цвета им преди прилагане.

След реконституиране разтворът е бистър, свободен от видими частици или утайка.

Продуктът не съдържа консервант и е само за еднократна употреба. След отваряне, съдържанието на флакона обикновено трябва да се използва незабавно (вж. точка 6.3).

Инструкции

Добавете не повече от 2 ml стерилна вода за инжекции към съдържанието на един флакон със стерилен прах, при асептични условия.

За интравенозно или интрамускулно инжектиране :

Пригответе разтвора, както е описано по-горе. За интравенозно или мускулно инжектиране не е необходимо допълнително разреждане, разклатете и изтеглете за употреба.

За интравенозна инфузия :

Първо пригответе разтвора, както е описано по-горе, като добавите към флакона не повече от 2 ml стерилна вода за инжекции . След това този разтвор, съдържащ 100 mg хидрокортизон, може да се добави към 100 до 1000 ml (но не по-малко от 100 ml) от един от следните разтвори:

- 5% разтвор на глюкоза (воден)
- 0,9% разтвор на натриев хлорид.

Ако пациентът е на диета ограничаваща натрий, може да се използва 5% разтвор на глюкоза. При реконституиране според указанията pH на разтвора ще варира от 7.0 до 8.0.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SC Rompharm Company SRL,
Eroilor Street, no. 1A, Otopeni, Ilfov County, 075100, Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №: 20190209

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

01.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05.2023

