

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20190209
Разрешение №	72779 / 21-08-2026
ВГ/МА/МР -	
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 първия случай лечението 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*).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката варира и трябва да бъде индивидуализирана според показанието, тежестта на състоянието и отговора на пациента към лечението през целия период на терапията. За всеки пациент е необходимо постоянно да се извършва оценка на съотношението полза-риск. Следва да се използва най-ниската ефективна доза кортикостероид за възможно най-краткия период, необходим за постигане на контрол върху заболяването. Поддържащата доза се определя чрез постепенно намаляване на началната доза на малки стъпки, през подходящи интервали, докато бъде достигната най-ниската доза, осигуряваща достатъчен клиничен отговор. При продължително лечение дозата трябва да се намалява или преустановява постепенно (вж. точка 4.4).

Дозировка при остри спешни състояния

Интравенозното инжектиране се препоръчва при спешни случаи. Продължителността на интравенозното приложение зависи от дозата: 100 mg хидрокортизон се инжектират бавно



интравенозно за около 30 секунди, а 500 mg хидрокортизон или повече – за приблизително 10 минути.

При интравенозна инфузия разреденият инфузионен разтвор, съдържащ 100 mg хидрокортизон, се прилага както следва: при животозастрашаващи състояния се инфузират до 50 mg хидрокортизон на час, а при по-леки случаи – около 10 mg хидрокортизон на час. Инфузията може да бъде повторена многократно при необходимост.

Въпреки че нежеланите реакции, свързани с краткосрочно приложение на високи дози кортикостероиди, са редки, е възможно развитие на пептична язва. Може да се наложи профилактично приложение на антиацидни средства.

Ако лечението с хидрокортизон трябва да продължи повече от 48–72 часа, е възможна поява на хипернатриемия. В такива случаи може да се предпочете замяна на Хидрокортизон Ромфарм с кортикостероид, например метилпреднизолон натриев сукцинат, който предизвиква минимална или липсваща задръжка на натрий.

Кортикостероидната терапия е допълваща и не следва да замества конвенционалното лечение.

При пациенти с чернодробно увреждане ефектът може да бъде засилен (вж. точка 4.4) и може да се обмисли намаляване на дозата.

След овладяване на първоначалното спешно състояние следва да се обмисли преминаване към инжекционна форма с по-продължително действие или към перорална лекарствена форма.

Педиатрична популация

Дозировката на Хидрокортизон Ромфарм в педиатричната популация се определя повече от тежестта на състоянието и отговора на пациента, отколкото от възрастта или телесното тегло. При тези пациенти дозата може да бъде намалена, но ако е възможно, не трябва да бъде под 25 mg дневно (вж. точка 4.4).

При случаи на синдром на загуба на сол, болест на Адисон или след адреналектомия е необходимо допълнително приложение на минералокортикоид.

Дозировка при заместителна терапия

Дневна доза за възрастни: 10–20 mg хидрокортизон, максимум 30 mg дневно.

Дневна доза за деца: 10–15 mg хидрокортизон/m² телесна повърхност дневно.

Ако е налице остатъчна функция на надбъбречната кора, по-ниски дози може да бъдат достатъчни.

Дозировката трябва да бъде индивидуализирана във всички случаи, като целта е да се симулира физиологичният дневен ритъм на секреция на надбъбречната кора. Поради това дневната доза се разделя на два отделни приема (например 15 mg между 06:00 и 08:00 ч. сутрин и 5 mg около 14:00 ч.). Разделяне на три приема (напр. 10 mg сутрин, 5 mg следобед и 5 mg вечер) се препоръчва при пациенти, които са особено активни през нощта (спорт, късни или нощни смени).

При значим физически стрес (напр. травма, хирургична интервенция), интеркурентни инфекции и др. дозата трябва да бъде повишена до два–три пъти над обичайната. При остър тежък стрес (напр. раждане) дозата може да се наложи да бъде увеличена до десетократно.

При синдром на загуба на сол, болест на Адисон или след адреналектомия е необходимо допълнително приложение на минералокортикоид.

По време на бременност:

I^{ва} триместър: нормална доза

II^{ва} триместър: увеличаване на дневната заместителна доза с 5 mg

III^{та} триместър: увеличаване на дневната заместителна доза с още 5 mg

След бременността дозата се намалява до обичайната заместителна доза.



Таблица 1 е изчислена като пример за доза 10 mg дневно и инфузионна продължителност от 1 час. На практика дозировката трябва да бъде индивидуално коригирана и да се избере подходяща продължителност на инфузията.

Таблица 1 Заместителна терапия

Лекарствен продукт, разреден в 1000 ml инфузионен разтвор	Концентрация на инфузионния разтвор (mg/ml)	Дневна доза (mg)	Обем за инфузия (ml)	Продължителност на инфузията (h)	Скорост на инфузия (ml/min)
Хидрокортизон Ромфарм 100 mg	0,10	10	100	1	1,66

Дозировка при терапия на аденогенитален синдром

Началната дневна доза при аденогенитален синдром обикновено е 15–20 mg/m² телесна повърхност дневно. Обичайната дневна доза се разделя на три отделни приема:

- Рано сутрин: напр. 1/2 от общата дневна доза
- Ранен следобед: напр. 1/4 от общата дневна доза
- Преди сън: напр. 1/4 от общата дневна доза (за потискане на ранното сутрешно повишаване на АСТН)

При пациенти със запазена продукция на надбъбречната кора може да бъде достатъчна по-ниска дневна доза.

Дозата хидрокортизон за супресия трябва да бъде достатъчна за потискане на андрогените, без да води до развитие на синдром на Кушинг или, при деца, до забавяне на растежа.

Таблица 2 е изчислена като пример за доза 40 mg дневно и продължителност на инфузията 1 час. На практика дозировката трябва да бъде индивидуално коригирана и да се избере подходяща продължителност на инфузията.

Таблица 2: Терапия при аденогенитален синдром (АГС)

Лекарствен продукт, разтворен в 1000 ml инфузионен разтвор	Концентрация на инфузионния разтвор (mg/ml)	Дневна доза (mg)	Обем за инфузия (ml)	Продължителност на инфузията (h)	Скорост на инфузия (ml/min)
Хидрокортизон Ромфарм 100 mg	0,10	40	400	1	6,66

Забележка

В случай на едновременно недостатъчност в производството на глюкокортикоиди и минералкортикоиди в надбъбречната кора, водеща до загуба на соли, е необходимо допълнително приложение на минералкортикоиди.



При значителен физически стрес (стресови ситуации като злополуки, остро заболяване, силни физически стимули, хирургични интервенции) дозата трябва да бъде увеличена до два–три пъти над обичайната.

При остър тежък стрес (напр. раждане) могат да се приложат до 100 mg хидрокортизон като инфузия.

Начин на приложение

Хидрокортизон Ромфарм може да се прилага чрез интравенозна или интрамускулна инжекция, както и чрез интравенозна инфузия. Интрамускулното приложение се запазва за специални случаи, при които интравенозната инжекция или инфузия не са възможни.

Приготвяне на разтвори

За указания относно разтварянето и последващото разреждане на лекарствения продукт преди приложение, вж. 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 живи атенюирани ваксини е противопоказано при пациенти, получаващи имunosупресивни дози кортикостероиди (вж. точка 4.4).
- Интратекално приложение (вж. точка 4.4).
- Епидурално приложение (вж. точка 4.4).

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

При лечение с Хидрокортизон Ромфарм терапията трябва да бъде внимателно индивидуализирана за всеки пациент, включително чрез подходящо проследяване на телесното тегло, артериалното налягане, електролитите (и хормоналните показатели при АГС).

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 полза/риск 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 трябва да става постепенно.

Имunosупресивни ефекти/повишена чувствителност към инфекции

Глюкокортикоидите могат да повишат податливостта към инфекции, да маскират някои признаци на инфекция, да влошат съществуващи инфекции, да увеличат риска от реактивации или обостряне на латентни инфекции, както и да доведат до поява на нови инфекции по време на лечението.



Латентни инфекции, като туберкулоза или хепатит В, също могат да бъдат реактивирани. Когато е възможно, първо трябва да се определи патогенът/патогените, 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 имunosупресори, които влияят върху клетъчния имунитет, хуморалния имунитет или неутрофилната функция. Такива инфекции могат да варират от леки до тежки и в някои случаи да бъдат фатални. Честотата на инфекциозните усложнения се увеличава при лечение с високи дози кортикостероиди.

Развитието на инфекцията трябва да бъде проследявано и при необходимост следва да се обмисли прекратяване на лечението с кортикостероиди или намаляване на дозата.

Пациентите, приемащи лекарства, потискащи имунната система, са по-податливи на инфекции в сравнение със здрави лица. Варицела и морбили, например, могат да протекат по-тежко и дори фатално при неимунизирани деца и възрастни, които приемат кортикостероиди.

Прилагането на живи или живи атенюирани ваксини е противопоказано при пациенти, получаващи имunosупресивна доза кортикостероиди (вж. също точка 4.3). 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 неимunosупресивна 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.

Ролята на кортикостероидите в лечението на септичен шок е противоречива. Рутинната им употреба при септичен шок не се препоръчва.

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 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 (вж. точка 4.2). Пациентите, изложени на силен стрес след терапия с глюкокортикоиди, трябва внимателно да се наблюдават за симптоми на надбъбречна недостатъчност.



Фармакологичните дози кортикостероиди, прилагани продължително, могат да доведат до потискане на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната (ХХН) ос (вторична надбъбречнокорова недостатъчност). Степента и продължителността на развитата адренкортикална недостатъчност са различни 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. Хормоналната терапия трябва да се възобнови в случай на стресова ситуация през този период.

Синдром на отнемане на стероиди, привидно 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, миалгия, загуба на тегло и/или хипотония. Тези ефекти по-вероятно се дължат на внезапната промяна в концентрацията на глюкокортикоидите, отколкото на ниските нива на кортикостероиди.

Тъй като глюкокортикоидите могат да предизвикат или да влошат синдрома на Кушинг (вж. точка 4.8), те трябва да се избягват при пациенти с болестта на Кушинг.

При пациенти с хипотиреоидизъм ефектът на кортикостероидите е засилен. Започването на заместителна терапия с тиреоиден хормон при пациенти с хипер- или хипотиреоидизъм трябва да се проследява по време на лечението с кортикостероиди.

Хранене и метаболизъм

Кортикостероидите, включително хидрокортизон, могат да повишат кръвната глюкоза, да влошат предварително съществуващ захарен диабет и при пациенти на продължителна кортикостероидна терапия да увеличат риска от развитие на захарен диабет.

При пациенти със захарен диабет трябва да се има предвид възможна повишена нужда от инсулин или перорални антидиабетни средства.

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.

При системно приложение на кортикостероиди могат да възникнат потенциално сериозни психични нежелани реакции. 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.

При прекратяване на лечението с кортикостероиди са съобщавани психологични ефекти, честотата е неизвестна. Пациентите/болногледачите трябва да бъдат насърчавани да търсят лекарска помощ, ако се развият тревожни психологически симптоми, особено при съмнение за обривно настроение или идеи за самоубийство. Пациентите/болногледачите трябва също да



внимателни за възможни психични нарушения, които могат да се проявят както по време на постепенното намаляване на дозата, така и непосредствено след прекратяване на системните стероиди.

Ефекти върху нервната система

Кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с гърчови нарушения.

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, свързани с интратекалния/епидуралния път на приложение (вж. точка 4.3).

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

Тиреотоксична периодична парализа (ТРР) може да възникне при пациенти с хипертиреозидизъм и при хипокалиемия, индуцирана от хидрокортизон. ТРР трябва да се подозира при пациенти, лекувани с хидрокортизон, които проявяват признаци или симптоми на мускулна слабост, особено при пациенти с хипертиреозидизъм.

При съмнение за ТРР нивата на калий в кръвта трябва незабавно да бъдат проследени и да се предприемат подходящи мерки за възстановяване на нормалните им стойности.

Очни ефекти

Нарушения на зрението могат да настъпят при системно или локално приложение на кортикостероиди. Ако пациент се представи със симптоми като замъглено зрение или други зрителни нарушения, трябва да се обмисли насочване към офталмолог за оценка на възможните причини. Такива състояния могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (CSCR), за които има съобщения след системно или локално приложение на кортикостероиди.

Глюкокортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с очен херпес симплекс поради риск от перфорация на роговицата. Препоръчва се редовно офталмологично проследяване.

Продължителното приложение на кортикостероиди може да причини задна субкапсуларна катаракта, нуклеарна катаракта (особено при деца), екзофталм или повишено вътреочно налягане, което може да доведе до глаукома и възможно увреждане на зрителния нерв. Поради това, особено в началния етап на лечение с Хидрокортизон Ромфарм, пациентите с тесноъгълна или широкоъгълна глаукома трябва да бъдат подлагани на редовни офталмологични прегледи.

Гъбични и вирусни очни инфекции могат да се наблюдават по-често при пациенти, получаващи глюкокортикоиди.

Централната серозна хориоретинопатия може да доведе до отлепване на ретината.

Сърдечни ефекти



Нежеланите ефекти на глюкокортикоидите върху сърдечно-съдовата система, като дислипидемия и хипертония, могат да предразположат пациенти с вече съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори към допълнителни сърдечно-съдови усложнения при приложение на високи дози и продължителни курсове. Поради това кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при тези пациенти. Промените в рисковите фактори трябва да бъдат проследявани и при необходимост да се извършва допълнително кардиологично мониториране. Терапията с ниски дози може да намали честотата на усложнения, свързани с лечението с кортикостероиди.

Системните кортикостероиди трябва да се използват с повишено внимание и само когато е строго необходимо при случаи на сърдечна недостатъчност.

Съдови ефекти

Съобщавана е тромбоза, включително венозна тромбоемболия, при употреба на кортикостероиди (вж. точка 4.8). Поради това кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, които имат или могат да бъдат предразположени към тромбоемболични нарушения.

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

Стомашно-чревни ефекти

Високите дози кортикостероиди могат да предизвикат 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 с гастроинтестинални нарушения като перфорация, обструкция или панкреатит. При комбиниране с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) рискът от развитие на гастроинтестинални язви се увеличава. 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.

Необходимо е специално медицинско наблюдение при гастроинтестинални язви.

Ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти трябва да се използват с повишено внимание в комбинация с кортикостероиди (вж. точка 4.5).

Хепатобилиарни ефекти

Съобщавани са хепатобилиарни заболявания, които могат да бъдат обратими след прекратяване на терапията. Поради това е необходимо подходящо мониториране.

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

Остра миопатия е съобщавана при приложение на високи дози глюкокортикоиди, като най-често се наблюдава при пациенти с нарушения в нервно-мускулната 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 дихателни мускули и може да доведе до квадрипареза. Възможно е повишаване на мускулната



на креатин киназата. Клиничното подобрене или възстановяване след спиране на кортикостероидите може да изисква седмици до години.

Кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с миастения гравис. Съществуваща миастения гравис може да се влоши в началото на лечението с кортикостероиди.

Остеопорозата обикновено е свързана с продължителна употреба на високи дози глюкокортикостероиди. Кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с остеопороза.

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 глюкокортикоиди увеличават екскрецията на калций.

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Системните кортикостероиди не са показани и следователно не трябва да се използват за лечение на черепно-мозъчна травма. 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 причинно-следствена 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 нежелани реакции. Комбинацията трябва да се избягва, освен ако ползата не надвишава повишения риск от системни кортикостероидни нежелани реакции, като в такъв случай пациентите трябва да бъдат проследявани за такива ефекти.

Кризис при феохромоцитом, за които е съобщено, че могат да бъдат потенциално фатални, са наблюдавани след системно приложение на кортикостероиди. Кортикостероидите трябва да се прилагат при пациенти със съмнение за или доказан феохромоцитом само след подходяща оценка на съотношението полза/риск.

В постмаркетинговия опит синдром на туморен лизис (СТЛ) е съобщаван при пациенти с хематологични малигнености след приложение на системни кортикостероиди самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтични средства. Пациентите с висок риск от СТЛ, като тези с висока пролиферативна активност, голяма туморна маса и висока чувствителност към цитотоксични средства, трябва да бъдат внимателно мониторирани и да се предприемат подходящи предпазни мерки.

Едновременното приложение на перорални антикоагуланти и хидрокортизон може да увеличи риска от кървене. Има също така съобщения за намален ефект на пероралните антикоагуланти. При пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К, се препоръчва по-често проследяване на протромбиновото време (INR), особено в началото на лечението или при коригиране на дозата на хидрокортизон (вж. точка 4.5).



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 бъдат внимателно проследявани. Растежът може да бъде потиснат при деца, получаващи продължителна глюкокортикоидна терапия с дневна доза, разделена на няколко приема.

Прилагането на такъв режим трябва да бъде ограничено до най-тежките показания.

Кърмачетата 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.

Употребата на хидрокортизон може да доведе до положителни резултати при допинг тестове.

Хидрокортизон Ромфарм съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Хидрокортизон се метаболизира от 11 β -хидроксистероид дехидрогеназа тип 2 (11 β -HSD2) и ензима цитохром P450 (CYP) 3A4.

Ензимът CYP3A4 катализира 6 β -хидроксилирането на стероидите, което е ключов етап от фаза I на метаболизма както на ендогенни, така и на синтетични кортикостероиди. Много други вещества също са субстрати на CYP3A4, като някои от тях могат да променят метаболизма на глюкокортикоидите чрез индуциране (повишаване активността) или инхибиране на CYP3A4 ензимите.

CYP3A4 ИНХИБИТОРИ

Могат да намалят чернодробния клирънс и да увеличат плазмените концентрации на хидрокортизон.

При наличие на CYP3A4 инхибитор (напр. кетоназол, итраконазол, кларитромицин, еритромицин, тролеандомицин, изониазид, апрепитант, фосапрепитант, HIV протеазни инхибитори, дилтиазем, естрогени като етинилестрадиол, гестагени като норетиндрон и сок от грейпфрут) може да се наложи намаляване на дозата на хидрокортизон, за да се избегне стероидна токсичност.

Едновременното лечение с CYP3A инхибитори, включително продукти, съдържащи кобицистат, е свързано с повишен риск от системни нежелани реакции.

Комбинацията трябва да се избягва, освен ако ползите не надвишават повишения риск от системни нежелани реакции на кортикостероидите; в такъв случай пациентите трябва да бъдат мониториран за системни стероидни ефекти.

CYP3A4 ИНДУЦИРАЩИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ



Могат да увеличат чернодробния клирънс и да намалят плазмените концентрации на хидрокортизон.

При наличие на СУР3А4 индуктор (напр. рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал, примидон и фенитоин) може да се наложи увеличаване на дозата на хидрокортизон, за да се постигне желаният терапевтичен ефект.

СУР3А4 СУБСТРАТИ

При наличие на друг СУР3А4 субстрат (напр. циклофосфамид, такролимус) чернодробният клирънс на хидрокортизон може да бъде повлиян и може да се наложи корекция на дозировката. Възможно е нежеланите реакции, свързани с всяко от лекарствата при самостоятелно приложение, да се проявяват по-често при едновременно приложение.

ЕФЕКТИ, КОИТО НЕ СЕ МЕДИИРАТ ОТ СУР3А4

Други взаимодействия и ефекти, свързани с хидрокортизон, са описани в таблица 3 по-долу.

Таблица 3 представя най-честите и/или клинично значими лекарствени взаимодействия или ефекти при употреба на хидрокортизон.

Таблица 3: Важни взаимодействия/ефекти на лекарствени продукти или вещества с хидрокортизон

Клас или тип лекарствен продукт – ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ или ВЕЩЕСТВО	Взаимодействие / Ефект
Антибактериален - ИЗОНИАЗИД	СУР3А4 ИНХИБИТОР
Антибиотик, антитуберкулозен - РИФАМПИН	СУР3А4 ИНДУКТОР
Антиконвулсанти - КАРБАМАЗЕПИН	СУР3А4 ИНДУКТОР (и СУБСТРАТ)
Антиконвулсанти - ФЕНОБАРБИТАЛ - ФЕНИТОИН	СУР3А4 ИНДУКТОРИ
Антихолинергици - НЕВРОМУСКУЛНИ БЛОКЕРИ	Кортикостероидите могат да повлияят на ефекта на антихолинергиците. 1) Остра миопатия е съобщавана при едновременно приложение на високи дози кортикостероиди и антихолинергични средства, като лекарствени продукти с нервно-мускулно блокиращо действие (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.
Други антихолинергични средства – АТРОПИН	При едновременно приложение с хидрокортизон може да настъпи допълнително повишаване на вътреочното налягане.



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.
Антиеметици - АПРЕПИТАНТ - ФОСАПРЕПИТАНТ	ИНХИБИТОРИ СУРЗА4 (и СУБСТРАТИ)
Противогъбични - ИТРАКОНАЗОЛ - КЕТОКОНАЗОЛ	ИНХИБИТОРИ СУРЗА4 (и СУБСТРАТИ)
Антихелминтни средства - ПРАЗИКВАНТЕЛ	Кортикостероидите могат да намалят концентрацията на празиквантел в кръвта.
Антималарийни средства - ХЛОРОКВИН - ХИДРОКСИХЛОРОКВИН - МЕФЛОКВИН	Има повишен риск от миопатии и кардиомиопатии.
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 енхансери - 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 перорални 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 хидрокортизон, което може да бъде метаболизирано. Може да се наложи корекция на дозата на хидрокортизон, ако естрогените бъдат добавени към стабилен режим на дозиране или бъдат преустановени при такъв режим.
- 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 (НСПВС) / антиревматични средства, напр. – високи дози 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.
Перорални антикоагуланти (антагонисти на витамин К и перорални антикоагуланти, които не са антагонисти на витамин К)	Ефектът на пероралните антикоагуланти при едновременно приложение с кортикостероиди е променлив. Съобщавани са както засилени, така и намалени ефекти на тези антикоагуланти при съпътстващо приложение с кортикостероиди. Поради това коагулационните показатели трябва да се проследяват, за да се поддържа желаният антикоагулантен ефект.
Средства, водещи до загуба на калий	При едновременно приложение на кортикостероиди с лекарства, причиняващи загуба на калий (напр. диуретици), пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани за развитие на хипокалиемия. Съществува и повишен риск от хипокалиемия при едновременна употреба на кортикостероиди с амфотерицин В, ксантини или β_2 -агонисти. Има съобщения за случаи, при които едновременната употреба на амфотерицин В и хидрокортизон е последвана от уголемяване на сърцето и сърдечна недостатъчност.
– ПРОТИРЕЛИН	Повишаването на TSH след приложение на протирелин може да бъде намалено.
Агонисти на соматотропина – СОМАТОТРОПИН	Ефектът на соматотропина може да бъде намален при предозиране с хидрокортизон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има много ограничени данни за употребата на хидрокортизон при бременни жени.

Лекарственият продукт трябва да се използва по време на бременност само след внимателна оценка на съотношението полза–риск за майката и плода.

По време на бременност е необходимо особено внимателно медицинско проследяване.

Употребата трябва да бъде възможно най-кратка, а дозировката – възможно най-ниска.

Някои ретроспективни проучвания показват повишена честота на ниско тегло при раждане при новородени на майки, получавали глюкокортикоиди. Обсъжда се, че интраутеринната експозиция на глюкокортикоиди може да допринесе за развитие на метаболитни и сърдечно-съдови заболявания в зряла възраст.



Катаракта е наблюдавана при новородени, чиито майки са били лекувани продължително време с глюкокортикоиди по време на бременност.

Обсъжда се повишен риск от вродени цепнатини на устната и/или небцето, когато глюкокортикоиди се прилагат през първия триместър.

Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (напр. цепнато небце) (вж. точка 5.3).

Заместителна терапия по време на бременност

Нелекуваната надбъбречна недостатъчност по време на бременност е свързана с неблагоприятен изход както за майката, така и за плода.

Поради това е важно лечението да продължи през цялата бременност.

По време на бременност е необходимо стриктно медицинско проследяване. Препоръчва се корекция на дозата според индивидуалния клиничен отговор.

За дозиране на Хидрокортизон Ромфарм при заместителна терапия по време на бременност вж. точка 4.2 „Дозировка при заместителна терапия“.

Кърмене

Не е известно дали хидрокортизон или неговите метаболити преминават в кърмата.

Кортикостероидите се екскретират в малки количества в човешката кърма.

При кърмачета на майки, приемащи високи дози системни глюкокортикоиди продължително време, съществува риск от надбъбречна супресия.

Необходимо е да се вземе решение дали:

- да се прекъсне кърменето, или
- да се прекрати лечението с Хидрокортизон Ромфарм.

Следователно Хидрокортизон Ромфарм трябва да се използва по време на кърмене само след внимателно преценяване на ползите и рисковете за майката и детето.

Заместителна терапия по време на кърмене

При дозите, използвани за заместителна терапия, не се очакват неблагоприятни ефекти върху кърменото дете.

Фертилитет

Не са провеждани специфични проучвания върху влиянието на кортикостероидите върху фертилитета при хора.

Проучвания при животни показват нарушена фертилност вследствие на приложение на кортикостероиди (вж. точка 5.3).

Заместителна терапия

При жени с надбъбречна недостатъчност се наблюдава по-нисък паритет, което най-вероятно се дължи на основното заболяване. Няма данни, които да показват, че хидрокортизонът в дозите, използвани за заместителна терапия, повлиява фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трябва да се имат предвид възможните нежелани реакции 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



Следните нежелани реакции са съобщавани при следните противопоказани пътища на приложение: интратекален/епидурален: арахноидит, функционално стомашно-чревно нарушение/дисфункция на пикочния мехур, главоболие, менингит, парапареза/параплегия, конвулсии и сензорни нарушения. Честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Следните нежелани реакции са наблюдавани при парентерална терапия с кортикостероиди. Включването им в този преглед не означава, че тази конкретна нежелана реакция е наблюдавана при използване на хидрокортизон. Честотата на следните нежелани реакции не може да бъде определена от наличните данни и е представена с неизвестна честота в таблицата.

Продължителното предозиране може да доведе до типичните нежелани реакции на глюкокортикоидите (симптоми на синдром на Кушинг), като тежестта им може да варира.

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

Обобщение на нежеланите реакции	
Системо-органични класове <i>[MedDRA-база данни на системо-органични класове]</i>	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) (вж. точка 4.4)
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Саркома на Капоши (вж. точка 4.4), феохромоцитомна криза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкоцитоза
Нарушения на имунната система	отслабване на имунната защита с повишен риск от инфекции (някои вирусни заболявания, напр. варицела, херпес симплекс или – по време на виремичната фаза – херпес зостер, могат да протекат тежко, понякога животозастрашаващо), лекарствена свръхчувствителност, анафилактична реакция, анафилactoидна реакция (вж. точка 4.4)
Нарушения на ендокринната система	синдром на Кушинг, неактивност или атрофия на надбъбречната кора (вж. точка 4.4), супресия на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос (вж. точка 4.4), синдром на отнемане на стероиди (вж. точка 4.4)
Нарушения на метаболизма и храненето	метаболитна ацидоза, задръжка на натрий с образуване на отоци, задръжка на течности (вж. точка 4.4), хипокалиемична алкалоза; дислипидемия, намалена глюкозна толерантност; повишена потребност от инсулин (или перорални хипогликемични средства при пациенти със захарен диабет) (вж. точка 4.4); липоматоза, нарушения в разпределението на мастната тъкан, като луновидно лице



	и трунkalно затлъстяване; повишен апетит, който може да доведе до повишаване на телесното тегло.
Психични нарушения	афективно разстройство (включително депресия, еуфорично настроение, емоционална лабилност, лекарствена зависимост, суицидни мисли), психотично разстройство (включително мания, налудности, халюцинации и шизофрения), психични разстройства, промени в личността, обърканост, тревожни разстройства, промени в настроението, абнормно поведение, безсъние, раздразнителност, обостряне на предварително съществуващо психотично поведение (вж. точка 4.4)
Нарушения на нервната система	епидурална липоматоза (вж. точка 4.4), повишено вътречерепно налягане, доброкачествена вътречерепна хипертония, гърчове (вж. точка 4.4), амнезия, когнитивни нарушения, световъртеж, главоболие
Нарушения на очите	хориоретинопатия, катаракта, глаукома, повишено вътреочно налягане, екзофталм, 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 (вж. също точка 4.4)
Съдови нарушения	Тромбоза (вж. точка 4.4), хипертония, васкулит, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Белодробна емболия, хълцане
Стомашно-чревни нарушения	пептична язва (с възможна перфорация и кървене от пептична язва), чревна перфорация, стомашен кръвоизлив, панкреатит, езофагит, абдоминално раздуване, коремна болка, диария, диспепсия, гадене (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	ангиоедем, хирзутизм, петехии, екхимози, кожна атрофия, еритем, хиперхидроза, кожни стрии, обрив, пруритус, уртикария, стероидно акне, хипопигментация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костни нарушения	мускулна слабост (при пациенти с миастения гравис (вж. точка 4.4) може да настъпи обратимо влошаване на мускулната слабост, което може да прогресира до миастенична криза), миалгия, миопатия (вж. точка 4.4), остеопороза (вж. точка 4.4), остеонекроза, патологична фрактура, невропатична артропатия, артралгия, забавяне на растежа
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	нарушения в секрецията на полови хормони (аменорея, еректилна дисфункция), менструални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	забавено зарастване на рани, периферен оток, умора, неразположение, реакция на мястото на инжектиране



Изследвания	повишено отделяне на калий в урината (вж. точка 4.4), намалена въглехидратна толерантност, понижена концентрация на калий в кръвта, отрицателен азотен баланс (поради разграждане на белтъците), повишено отделяне на калций с урината (вж. точка 4.4), повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена урея в кръвта, потиснати реакции при кожни тестове, повишено телесно тегло
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	компресионна фрактура на гръбначния стълб, руптура на сухожилие

Възможна е свръхчувствителност към хидрокортизон или към някои от помощните вещества (вж. точка 4.3).

Много редки реакции на свръхчувствителност до шок (особено при пациенти с бронхиална астма и след бъбречна трансплантация).

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 глюкокортикостероиди (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.

Само при продължително предозиране се очаква повишен риск от нежелани реакции (вж. точка 4.8), особено върху ендокринната система (синдром на Кушинг), метаболизма и електролитния баланс. При предозиране не съществува специфичен антидот; лечението е поддържащо и симптоматично.

Хидрокортизон е диализируем.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Глюкокортикоиди, АТС код: H02AB09

Глюкокортикоидите, естествени и синтетични, са адренокортикални стероиди. Естествените глюкокортикоиди (хидрокортизон и кортизон), които също имат задържащи соли свойства, се използват като заместителна терапия при състояния на адренокортикална недостатъчност. Техните синтетични аналози се използват основно заради противовъзпалителния им ефект при заболявания, засягащи множество органични системи.

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 от време след това.

Относителната потентност на метилпреднизолон натриев сукцинат и хидрокортизон натриев сукцинат, определена въз основа на намаляването на броя на еозинофилите, е 5:1 след интравенозно приложение. Това съответства на относителната перорална потентност на метилпреднизолон и хидрокортизон.

Таблица 4. 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.

Прагът за развитие на синдром на Кушинг при възрастни се посочва като 30–40 mg дневно. При биологичен полуживот над 8–12 часа хидрокортизонът се определя като краткодействащ



глюкокортикоид. Поради кратката си продължителност на действие хидрокортизонът не води до кумулиране при ежедневно продължително приложение.

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 5.

Таблица 5. Средни (SD) фармакокинетични параметри на хидрокортизона след единични интравенозни дози

	Здрави мъже на възраст 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. Хидрокортизон натриев сукцинат се абсорбира бързо при интрамускулно приложение, като достига максимална плазмена концентрация (T_{max}) приблизително след 1 час.

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 5). 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 11β -HSD2 до кортизон и по-нататък до дихидрокортизон и тетрахидрокортизон. Други метаболити включват дихидрокортизол, 5α -дихидрокортизол, тетрахидрокортизол и 5α -тетрахидрокортизол. Кортизонът може да бъде превърнат в кортизол чрез 11β -хидроксистероидна дехидрогеназа тип 1 (11β -HSD1). Метаболитите (тетрахидро-, 6-хидрокси-, 11-кето- и 20-хидрокси-съединения) са хормонално неактивни и се екскретират като глюкурониди в урината (приблизително 90% от приложената доза в рамките на 48 часа). При нарушена бъбречна функция инактивацията на хидрокортизон не се повлиява, поради което не се налага корекция на дозата. Продължителността на действие е по-дълга от серумния полуживот и варира между 8 и 12 часа в среднодозовия диапазон.



Хидрокортизонът също се метаболизира от CYP3A4 до 6β-хидроксикортизол (6β-OHF), като 6β-OHF представлява от 2,8% до 31,7% от общото количество образувани метаболити, което показва значителна 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 са значително намалени при тези пациенти. Трябва да се обмисли намаляване на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Хидрокортизон-21-хидрогенсукцинат и хидрокортизон имат много ниска остра токсичност. Предклинични ефекти са наблюдавани само при експозиции, значително по-високи от тези, които се срещат при терапевтична употреба при хора.

Хронична токсичност

Няма налични данни за хронична токсичност при хора или животни. Не са известни симптоми на интоксикация, индуцирана от кортикостероиди. При продължително лечение с дози около или над прага за развитие на синдром на Кушинг (30–40 mg хидрокортизон дневно, съответстващи приблизително на 40–54 mg хидрокортизон-21-хидрогенсукцинат), трябва да се очакват значителни нежелани реакции (вж. точка 4.8).

Мутагенеза/канцерогенеза

Хидрокортизонът е отрицателен в теста за бактериална мутагенност. Хидрокортизон индуцира хромозомни аберации в човешки лимфоцити *in vitro* и при мишки *in vivo*. Въпреки това биологичната значимост на тези находки не е ясна, тъй като хидрокортизон не увеличава честотата на туморите при мъжки и женски плъхове в 2-годишно проучване за канцерогенност. Флудрокортизон (9α-флуорхидрокортизон, структурно подобен на хидрокортизон) е показал отрицателен резултат в теста за хромозомни аберации в човешки лимфоцити.

Репродуктивна токсичност

Показано е, че кортикостероидите намаляват фертилитета при плъхове, когато се прилагат експериментално (намалени показатели за копулация и имплантация, ембрио-фетална леталност).

Показано е, че кортикостероидите са тератогенни при много видове, когато се прилагат в дози, еквивалентни на дозите при хора. В проучвания върху животни експозицията по време на бременност на много високи дози глюкокортикостероиди е показала увеличена честота на малформации (напр. цепнато небце, скелетни малформации).

Освен това проучвания при животни показват, че пренаталната експозиция на високи дози глюкокортикостероиди (макар и по-ниски от тератогенните дози) може да бъде свързана с повишен риск от втρεутробно изоставане в растежа, сърдечно-съдови заболявания в зряла възраст и трайни



промени в плътността на глюкокортикоидните рецептори, метаболизма на невротрансмитерите и поведението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах за разтваряне:

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.

Стабилността при употреба на 50 ml разтвор не е изпитвана, поради което разтворът 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 не се съхранява над 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 бромобутилова гумена запушалка и запечатан с алуминиева обкатка тип flip-off с бял пластмасов диск.



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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

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. Трябва да се използват само бистри и безцветни разтвори.

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 интрамускулно 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 с ограничено съдържание на натрий, може да се използва 5% разтвор на глюкоза.

При реконституиране според указанията pH на разтвора ще варира от 7,0 до 8,0.

Ако е желателен по-малък обем течност, 100 до 2500 mg хидрокортизон могат да се разтворят в 50 ml от гореспоменатите разредители.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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: 01.10.2019

Дата на последно подновяване: 15.08.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12.2025

