

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Hidrokortizon HF, 100 mg/2 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
INN: hidrokortizon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Hidrokortizon HF 100 mg/2 mL

1 bočica praška za rastvor za injekciju sadrži:
hidrokortizon 100 mg
(u obliku hidrokortizon-natrijum-sukcinata)

1 ampula sa 2 mL rastvarača sadrži:
voda za injekcije sa 0,9% benzilalkohola

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna ampula rastvarača sadrži 18 mg benzilalkohola.
Jedna bočica praška približno sadrži približno 9,02 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.
Prašak: beo do skoro beo porozan kolač, kristalnog izgleda.
Rastvarač: bistra, bezbojna tečnost, sa slabim mirisom na benzilalkohol.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Hidrokortizon HF je indikovano u terapiji stanja u kojima je potrebno brzo i intenzivno dejstvo kortikosteroida, kao što su:

Endokrini poremećaji

Primarna i sekundarna insuficijencija nadbubrega

Kolagenoze

Sistemska eritematozni lupus

Dermatološka oboljenja

Teški oblici *erythema multiforme* (Stevens-Johnson sindrom)

Alergijske bolesti i reakcije

Bronhijalna astma, anafilaktičke reakcije

Gastrointestinalna oboljenja

Ulcerozni kolitis, *Crohn*-ova bolest

Bolesti respiratornog trakta

Aspiracija gastričnog sadržaja

Urgentna stanja

Stanje šoka prouzrokovano insuficijencijom nadbubrega, kao i stanje šoka nakon neuspeha konvencionalne terapije kada postoji mogućnost postojanja insuficijencije nadbubrega.

4.2. Doziranje i način primene

Lek se može primeniti putem intravenske injekcije, intravenske infuzije ili putem intramuskularne injekcije, ali podesniji način u slučajevima hitnog reagovanja je intravenska injekcija. Kasnije, treba razmotriti parenteralnu primenu depo preparata ili oralnu primenu leka.

Uobičajena doza iznosi od 100 mg do 500 mg u zavisnosti od telesne mase i težine oboljenja, u vidu i.v. injekcije tokom 1 do 10 minuta. Doza se može ponoviti u intervalima od 2, 4 ili 6 časova u zavisnosti od odgovora pacijenta na terapiju i njegovog kliničkog stanja.

Po pravilu, velike doze kortikosteroida treba davati samo dok se stanje pacijenta ne stabilizuje, i ne duže od 48-72 sata. Ukoliko postoje potrebe za daljim nastavkom terapije, zbog mogućnosti razvoja hipernatremije pri dužoj primeni hidrokortizona, savetuje se korišćenje metilprednizolon-natrijum-sukcinata umesto Hidrokortizon HF injekcija, jer pri njegovoj primeni ne dolazi do retencije natrijuma.

Neželjena dejstva mogu biti svedeni na najmanju moguću meru primenom najmanje efektivne doze tokom najkraćeg perioda (*videti odeljak 4.4.*).

Kortikosteroidna terapija je dopuna, ne i zamena, konvencionalne terapije.

Kod pacijenata sa oboljenjem jetre, može postojati pojačan efekat (*videti odeljak 4.4.*) i treba razmotriti smanjenje doze.

Pedijatrijska populacija: Doze za odojčad i decu se mogu smanjiti, ali je neophodno više voditi računa o težini kliničkog stanja i odgovoru pacijenta na terapiju nego o uzrastu i telesnoj masi deteta. Doza ne bi trebalo da bude manja od 25 mg dnevno (*videti odeljak 4.4.*).

Stariji pacijenti: Lek se primarno koristi u akutnim stanjima. Nema informacija koje bi ukazivale da je potrebna modifikacija doze kod starijih pacijenata. Međutim, kod ovih pacijenata treba imati na umu da su moguće ozbiljnije posledice uobičajenih neželjenih dejstava kortikosteroida zbog čega je potrebno sprovesti stalni nadzor kliničkog stanja pacijenta (*videti odeljak 4.4.*).

Priprema rastvora:

Za primenu i.v. ili i.m. injekcije pripremiti rastvor u aseptičnim uslovima dodavanjem ne više od 2 mL sterilne vode za injekciju sadržaju jedne bočice leka Hidrokortizon HF 100 mg, protresti i izvući za primenu.

Za primenu putem i.v. infuzije, najpre pripremiti rastvor dodavanjem ne više od 2 mL sterilne vode za injekciju u bočicu; ovaj rastvor dodati količini od 100 mL – 1000 mL (ali ne manje od 100 mL) 5% rastvora dekstroze (ili izotoničnom rastvoru NaCl ili 5% dekstrozi u izotoničnom rastvoru NaCl ukoliko se pacijent ne nalazi na restrikciji unosa natrijuma).

Za uslove čuvanja rekonstituisanog rastvora i dalje razblaženog leka videti odeljak 6.4. *Posebne mere opreza pri čuvanju.*

4.3. Kontraindikacije

Lek Hidrokortizon HF je kontraindikovan:

- kod pacijenata kod kojih postoji preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- kod pacijenata sa sistemskom infekcijom (osim ukoliko se primenjuje specifična antiinfektivna terapija),
- kod intratekalnog načina primene,
- kod epiduralnog načina primene.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebna upozorenja:

1. Tekst uputstva za pacijente se nalazi u pakovanju leka.
2. Pojava neželjenih dejstava nakon sistemske primene kortikosteroida može se minimizirati ukoliko se poštuju principi primene najmanje efektivne doze u što kraćem vremenskom periodu. Stalna kontrola stanja pacijenta treba da omogući pravilno titriranje doze u odnosu na kliničko stanje (*videti odeljak 4.2*).
3. Dugotrajna terapija dovodi do atrofije kore nadbubrega koja može perzistirati mesecima nakon završetka lečenja. Ukidanje terapije kortikosteroidima posle produžene terapije, mora uvek da bude postepeno kako bi se izbegla akutna egzacerbacija bolesti, akutna adrenalna insuficijencija ili poliarteritis, i treba da traje nekoliko nedelja ili meseci zavisno od veličine doze i dužine terapije. Tokom produžene terapije bilo koje interkurentno oboljenje, trauma, anestezija ili hirurška procedura će zahtevati privremeno povećanje doze; ukoliko je terapija kortikosteroidima prekinuta posle produžene terapije može biti neophodno ponovno uvođenje terapije.
4. S obzirom na to da sekrecija mineralokortikoidima može biti oštećena, treba istovremeno primenjivati preparate soli i/ili mineralokortikoide.
5. Alergijske reakcije se mogu javiti. Zbog toga što su se retko javljale reakcije na koži i anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije kod pacijenata koji su primali parenteralnu kortikosteroidnu terapiju, odgovarajuće mere opreza treba preduzeti pre primene, posebno kada pacijent u anamnezi ima alergiju na lekove.
6. Imunosupresivni dejstva/Povećana sklonost ka infekcijama: kortikosteroidi mogu povećati sklonost ka infekcijama, maskirati neke znake infekcije, a nove infekcije se mogu javiti tokom njihove primene. Supresija inflamatornog odgovora i imunske funkcije povećava sklonost ka gljivičnim, virusnim i bakterijskim infekcijama i njihovu težinu. Klinička slika infekcije često može biti atipična i može dostići uznapredovali stadijum pre nego što je prepoznata.
7. Primena žive ili žive, atenuisane vakcine je kontraindikovana kod pacijenata koji dobijaju imunosupresivne doze kortikosteroida. Mrtve ili inaktivisane vakcine mogu biti primenjene kod pacijenata koji dobijaju imunosupresivne doze kortikosteroida; međutim, odgovor na ove vakcine može biti umanjen. Predviđene procedure imunizacije se mogu sprovesti kod pacijenata koji dobijaju doze kortikosteroida koje nisu imunosupresivne.
8. Pacijenti koji dobijaju lekove koji dovode do supresije imunskog sistema su sklonije ka infekcijama u odnosu na zdrave osobe. Varičele i male boginje, na primer, mogu imati ozbiljniji tok ili čak i fatalni ishod kod dece i odraslih sa oslabljenim imunskim sistemom koji dobijaju kortikosteroide. Varičele treba ozbiljno uzeti u obzir zbog toga što ovo obično bezazleno oboljenje može biti fatalno kod imunosupresivnih pacijenata. Pacijente (ili roditelje dece) bez potvrde o preležanoj varičeli treba savetovati da izbegavaju blizak lični kontakt sa obolelima od varičele ili herpes zoster i ukoliko budu izloženi infekciji treba da budu pod strogim medicinskim nadzorom. Pasivna imunizacija varičela/zoster imunoglobulinom je neophodna za izložene pacijente koji nisu imunizovani, a dobijaju sistemske kortikosteroide ili su ih dobijali u toku prethodna 3 meseca, i to u toku 10 dana od izlaganja virusu. Ukoliko se dijagnoza varičele potvrdi, bolest zahteva specijalističku negu i hitanu terapiju. Terapiju kortikosteroidima ne treba prekidati a može biti potrebno povećanje doze.
9. Psihijatrijska dejstva: treba upozoriti pacijente i/ili njihove negovatelje da primena sistemskih steroida može dovesti do potencijalno teških psihijatrijskih neželjenih reakcija mogu javiti (*videti*

odeljak 4.8). Simptomi se obično javljaju prvih nekoliko dana ili nedelja od početka terapije. Rizik se uvećava povećanjem doze/sistemske raspoloživosti (*videti odeljak 4.5*), iako dozni nivoi ne dozvoljavaju procenu početka, tipa, težine ili trajanja reakcije. Najveći broj reakcija nestaje posle ili smanjenja doze ili ukidanja leka, iako specifična terapija može biti neophodna. Pacijente/njihove negovatelje, savetovati da traže medicinski savet ukoliko se zabrinjavajući psihološki simptomi razvijaju, posebno depresivno raspoloženje ili suicidalne ideje. Pacijente/njihove negovatelje, treba upozoriti na moguće psihijatrijske poremećaje koji se mogu javiti za vreme ili odmah nakon smanjenja doze/prekida primene sistemskih steroida, iako su takve reakcije zabeležene retko.

Poseban oprez je potreban pri razmatranju primene sistemskih kortikosteroida kod pacijenata sa već postojećim ili teškim afektivnim poremećajima u anamnezi, bilo kod njih ili njihovih najbližih rođaka. Ovde spadaju depresivna ili manično-depresivna oboljenja i pethodne steroidne psihoze.

10. Primena leka kod aktivne tuberkuloze treba da bude ograničena na slučajeve fulminantne ili diseminovane tuberkuloze u kojima se kortikosteroidi primenjuju u terapiji bolesti zajedno sa odgovarajućom antituberkuloznom terapijom. Ukoliko su kortikosteroidi indikovani kod pacijenata sa latentnom tuberkulozom ili tuberkulin-reaktivnih, neophodan je strogi nadzor jer može doći do reaktivacije bolesti. Tokom produžene terapije kortikosteroidima, ovi pacijenti treba da dobijaju hemoprofilaksu.
11. Treba obratiti pažnju na pacijente koji uzimaju kardioaktivne lekove, kao što je digoksin, zbog steroidima indukovanoeg elektrolitnog poremećaja/gubitka kalijuma (*videti odeljak 4.8*).
12. Primenu intramuskularne injekcije treba izbegavati u deltoidnu regiju zbog mogućnosti atrofije tkiva.
13. Hepatobilijarni poremećaji su prijavljeni koji mogu biti reverzibilni po prestanku terapije. Prema tome odgovarajući monitoring je neophodan. Lek Hidrokortizon HF može imati povećano dejstvo kod pacijenata sa oboljenjem jetre jer metabolizam i eliminacija hidrokortizona se značajno smanjuje kod ovih pacijenata (*videti odeljak 4.2*).
14. Feohromocitomne krize, koje mogu biti fatalne, su prijavljene posle primene sistemskih kortikosteroida. Kortikosteroide treba primenjivati samo kod pacijenata sa suspektim ili identifikovanim feohromocitomom posle odgovarajuće procene rizik/korist
15. Dejstva na oči: Poremećaji vida se mogu javiti pri sistemske i lokalnoj primeni kortikosteroida. Ukoliko su kod pacijenta prisutni simptomi kao što su zamagljen vid ili drugi poremećaji vida, treba razmotriti pregled kod oftalmologa radi procene mogućih uzroka koji uključuju kataraktu, glaukom ili retke bolesti kao što je centralna serozna hiororetinopatija (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), koja je prijavljena posle sistemske i lokalne primene kortikosteroida. Centralna serozna hiororetinopatija može izazvati ablaciju retine.
16. Kortikosteroide treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa okularnim herpes simpleksom usled mogućnosti kornealne perforacije. Produžena primena kortikosteroida može dovesti do pojave posteriorne subkapsularne katarakte i nuklearne katarakte (posebno kod dece), egzoftalmusa ili povećanog intraokularnog pritiska, što može izazvati glaukom sa mogućim oštećenjem optičkog nerva. Za pojavu sekundarne gljivične i virusne infekcije oka može biti povećana mogućnost kod pacijenata koji dobijaju glukokortikoide. Teški neželjeni događaji su prijavljeni udruženi sa intratekalnim/epiduralnim putem primene. Postoje izveštaji o pojavi epiduralne lipomatoze kod pacijenata koji su primali kortikosteroide, tipično tokom dugotrajne primene visokih doza.
17. Sistemski kortikosteroidi nisu indikovani za, i prema tome ne treba ih primenjivati u terapiji traume mozga: multicentrična studija je pokazala povećan mortalitet posle 2 nedelje i 6 meseci posle povrede kod pacijenata koji su dobijali metilprednizolon natrijum sukcinat ili placebo. Uzročno-posledična veza sa primenom metilprednizolon natrijum sukcinata nije utvrđena.
18. Tromboza uključujući venski tromboembolizam je prijavljena pri primeni kortikosteroida. Usled ovoga, kortikosteroide treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji već imaju ili imaju predispoziciju za tromboembolijske poremećaje.
19. Primena kortikosteroida u septičkom šoku je bila kontroverzna, rane studije su pokazale i korisne i štetne efekte. U skorije vreme, ukazano je da je dodatna terapija kortikosteroidima korisna kod pacijenata sa razvijenim septičkim šokom koji imaju adrenalnu insuficijenciju. Međutim, ne preporučuje se njihova rutinska primena u septičkom šoku. Sistematska procena kratkotrajne terapije visokim dozama kortikosteroida nije podržava njihovu primenu. Međutim, meta-analize, i procena ukazuju da duža primena (5 – 11 dana) malih doza kortikosteroida može smanjiti mortalitet, posebno kod pacijenata sa septičkim šokom koji reaguje na vazopresore.

20. Dejstvo na endokrini sistem: Kod pacijenata na kortikosteroidnoj terapiji koji su izloženi neuobičajenom stresu, povećanje doze brzodelujućih kortikosteroida je indikovano pre, tokom i posle stresne situacije. Farmakološke doze kortikosteroida primenjene u dužem vremenskom periodu mogu dovesti do supresije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg (sekundarna adrenokortikalna insuficijencija). Stepent i dužina nastale adrenokortikalne insuficijencije su promenljivi između pacijenata i zavise od doze, učestalosti primene, vremena primene i ukupnog trajanja glukokortikoidne terapije. Dodatno, akutna adrenalna insuficijencija koja može dovesti do fatalnog ishoda se može javiti ukoliko se naglo prekine terapija glukokortikoidima. Lekom izazvana sekundarna adrenokortikalna insuficijencija može prema tome biti svedena na najmanju meru postepenim smanjenjem doze. Ovaj tip relativne insuficijencije može perzistirati tokom nekoliko meseci posle prekida terapije; prema tome, u svakoj stresnoj situaciji koja se pojavi u tom periodu, treba ponovno uvesti hormonsku terapiju. „Sindrom obustave steroida” koji može izgledati nepovezan sa adrenokortikalnom insuficijencijom, može se takođe javiti posle naglog prekida terapije glukokortikoidima. Ovaj sindrom uključuje simptome kao što su: anoreksija, mučnina, povraćanje, letargija, glavobolja, groznica, bolovi u zglobovima, deskvamacija, mialgija, gubitak telesne mase i/ili hipotenzija. Smatra se da ova dejstva nastaju kao posledica naglih promena koncentracije pre nego niskih nivoa kortikosteroida. Zbog toga što glukokortikoidi mogu izazvati ili pogoršati Kušingov sindrom, glukokortikoide treba izbegavati kod pacijenata sa Kušingovom bolešću. Postoji pojačan efekat kortikosteroida kod pacijenata sa hipotireoidizmom.
21. Dejstva na srce: Neželjena dejstva glukokortikoida na kardiovaskularnom sistemu, kao što su dislipidemija i hipertenzija, mogu uticati na pacijente sa postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika na pojavu dodatnih kardiovaskularnih efekata, ukoliko se primenjuju visoke doze u dužem vremenskom periodu. U skladu s tim, kortikosteroide treba primenjivati promišljeno kod ovih pacijenata i obratiti pažnju na modifikaciju rizika i dodatno kardiološko praćenje, ukoliko je neophodno. Primena manjih doza može smanjiti incidenciju komplikacija kortikosteroidne terapije. Sistemske kortikosteroide treba primenjivati sa oprezom i samo ukoliko je zaista neophodno, u slučajevima kongestivne srčane insuficijencije.
22. Ostalo: S obzirom na to da komplikacije terapije glukokortikoidima zavise od jačine doze i dužine terapije odluka zasnovana na proceni korist/rizik mora biti doneta u svakom pojedinačnom slučaju kako u pogledu jačine doze i dužine terapije tako i u pogledu eventualne primene dnevne ili intermitentne primene leka.
Najmanju moguću dozu kortikosteroida treba primeniti u cilju kontrole stanja koje se leči i kada je smanjenje doze moguće, ono treba da je postepeno.
Istovremena primena CYP3A inhibitora, uključujući lekove koji sadrže kobicistat, očekivano povećava rizik od nastanka sistemskih neželjenih efekata. Ove kombinacije treba izbegavati osim ukoliko potencijalna korist prevazilazi povećani rizik od nastanka neželjenih dejstava koji su posledica primene sistemskih kortikosteroida; u tim slučajevima pacijente treba pratiti zbog mogućeg nastanka neželjenih efekata sistemske kortikosteroidne terapije (*videti odeljak 4.5*).
Aspirin i nesteroidne antiinflamatorne lekove treba primenjivati sa oprezom istovremeno sa kortikosteroidima (*videti odeljak 4.5*).
23. Prijavljen je Kapošijev sarkom kod pacijenata koji su primali kortikosteroidnu terapiju. Prekid primene kortikosteroida može dovesti do kliničke remisije.
24. Kortikosteroide treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa epilepsijom.
25. Visoke doze kortikosteroida mogu izazvati akutni pankreatitis.

Ne postoji opšta saglasnost o tome da li su kortikosteroidi per se odgovorni za peptičke ulkuse koji se javljaju tokom terapije; međutim, terapija glukokortikoidima može maskirati simptome peptičkog ulkusa tako da perforacija ili hemoragija mogu nastati bez značajnog bola.

Terapija glukokortikoidima može maskirati peritonitis ili druge znakove ili simptome udružene sa gastrointestinalnim poremećajima kao što su perforacija, opstrukcija ili pankreatitis. U kombinaciji sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), rizik od nastanka gastrointestinalnih ulceracija je povećan.

Hidrokortizon može izazvati povećanje krvnog pritiska, retenciju soli i vode i povećanu ekskreciju kalijuma. Ograničenje unosa soli u ishrani i nadoknada kalijuma mogu biti neophodni. Svi kortikosteroidi povećavaju izlučivanje kalcijuma.

Mere opreza:

Poseban oprez je potreban kada se razmatra primena sistemskih kortikosteroida kod pacijenata sa sledećim stanjima i tada je neophodno često praćenje pacijenta.

1. Osteoporoza je generalno udružena sa dugotrajnom primenom velikih doza glukokortikoida. Kortikosteroide treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa osteoporozom (u posebnom riziku su žene u post-menopauzi).
2. Hipertenzija.
3. Postojeći ili u anamnezi prisutni teški afektivni poremećaji (posebno prethodna steroidna psihoza).
4. Kortikosteroidi, uključujući hidrokortizon, mogu povećati glikemiju u krvi, pogoršati već postojeći dijabetes i stvoriti predispoziciju kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji za nastanak dijabetes melitusa (ili u porodičnoj anamnezi prisutan dijabetes).
5. Tuberkuloza u anamnezi.
6. Glaukom (ili glaukom u porodičnoj anamnezi).
7. Prethodna miopatija indukovana kortikosteroidima.
8. Insuficijencija jetre ili ciroza.
9. Kortikosteroide treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom.
10. Epilepsija.
11. Peptička ulceracija.
12. Sveže intestinalne anastomoze.
13. Predispozicija za tromboflebitis.
14. Apsces ili druge piogene infekcije.
15. Ulcerozni kolitis.
16. Divertikulitis.
17. Miastenija gravis.
18. Egzantematozna oboljenja.

Pedijatrijska populacija

Kortikosteroidi izazivaju usporen rast kod novorođenčadi, u detinjstvu i adolescenciji, koji može biti ireverzibilan. Terapija treba da je ograničena na minimalnu dozu u toku najkraćeg vremena. Rast i razvoj novorođenčadi i dece na produženoj kortikosteroidnoj terapiji treba pažljivo pratiti. Rast može biti usporen kod dece koja primaju dugotrajnu, dnevno podeljenu dozu glukokortikoidne terapije. Primena steroida na ovaj način treba da je ograničena na najozbiljnije indikacije. Novorođenčad i deca na produženoj kortikosteroidnoj terapiji su u posebnom riziku od nastanka povišenog intrakranijalnog pritiska. Visoke doze kortikosteroida mogu izazvati pankreatitis kod dece.

Primena kod starijih osoba

Najčešća neželjena dejstva sistemskih kortikosteroida mogu biti udruženi sa ozbiljnim posledicama u starijem životnom dobu, kao što su osteoporoza, hipertenzija, hipokalemija, dijabetes, prijemčivost na infekcije i istanjenost kože. Potreban je strog klinički nadzor kako bi se izbegle po život opasne reakcije.

Lek sadrži benzilalkohol

Zabranjeno je davanje Hidrokortizona prevremeno rođenim bebama ili novorođenčadima. Može izazvati toksične reakcije ili anafilaktičke reakcije kod dece do 3 godine starosti.

Lek sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

1. Hidrokortizon se metaboliše preko 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaze tip 2 (11 β -HSD2) i citohroma P450 (CYP) 3A4 enzima. CYP3A4 enzim katalizuje 6 β -hidroksilaciju steroida, esencijalnu fazu I

- metabolizma i endogenih i sintetskih kortikosteroida. Mnoga druga jedinjenja su takođe supstrati CYP3A4, od kojih je za neke (kao i za neke druge lekove) pokazano da menjaju metabolizam glukokortikoida indukcijom (ushodna regulacija) ili inhibicijom CYP3A4 enzima.
2. CYP3A4 inhibitori - mogu smanjiti hepatski klirens i povećati koncentraciju hidrokortizona u plazmi. U prisustvu CYP3A4 inhibitora (npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin i sok od grejpfruta), može biti potrebna titracija doze hidrokortizona kako bi se izbegla steroidna toksičnost.
 3. CYP3A4 induktori – mogu povećati hepatski klirens i smanjiti koncentraciju hidrokortizona u plazmi. U prisustvu CYP3A4 induktora (npr. rifampin, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin), može biti neophodno povećanje doze hidrokortizona kako bi se postigao željeni terapijski odgovor.
 4. CYP3A4 supstrati - U prisustvu nekog drugog CYP3A4 substrata, može postojati uticaj na hepatski klirens metilprednizolona, sa neophodnim prilagođavanjem doze. Postoji povećana mogućnost pojave neželjenih dejstva svakog leka pojedinačno kada se primenjuju istovremeno.
 5. Dejstva koji nisu posredovani preko CYP3A4 - Druge interakcije i dejstva koja se javljaju tokom primene metilprednizolona su opisani u tabeli 1, u nastavku.

Tabela 1 sadrži spisak i opis najčešćih i/ili klinički važnih interakcija ili dejstava pri primeni sa hidrokortizonom.

Tabela 1. Važne interakcije (sa lekom ili supstancom)/efekti hidrokortizona

Klasa lekova ili tip – lek ili supstanca	Interakcija/dejstvo
Antibakterijski lek - izoniazid	CYP3A4 inhibitor
Antibiotik, antituberkulotik – rifampin	CYP3A4 induktor
Antikoagulansi (oralni)	Dejstvo kortikosteroida na oralne antikoagulanse je promenljiv. Postoje izveštaji o pojačanom kao i o smanjenom dejstvu antikoagulanasa kada se primenjuju istovremeno sa kortikosteroidima. Prema tome, parametre koagulacije treba pratiti kako bi se održao željeni antikoagulantni efekat.
Antikonvulzivi – karbamazepin	CYP3A4 induktor (i substrat)
Antikonvulzivi – fenobarbital, fenitoin	CYP3A4 induktori
Antiholinergički lekovi – neuromišićni blokatori	Kortikosteroidi mogu uticati na dejstvo antiholinergičkih lekova. <ol style="list-style-type: none"> 1) Prijavljena je akutna miopatija pri istovremenoj primeni visokih doza kortikosteroida i antiholinergika, kao što su neuromišićni blokatori (videti odeljak 4.4, deo Dejstva na mišićno-koštani sistem, za dodatne informacije). 2) Antagonizam efekata neuro-mišićnih blokatora pankuronijuma i vekuronijuma su prijavljeni kod pacijenata koji primaju kortikosteroide. Ova interakcija se može očekivati sa svim kompetitivnim nervno-mišićnim blokatorima.
Antiholinesterazni lekovi	Steroidi mogu smanjiti dejstva antiholinesteraza kod miastenije gravis.
Antidijabetici	Zbog toga što kortikosteroidi mogu povećati koncentracije glukoze u krvi, može biti potrebno podešavanje doze antidijabetičnih lekova.
Antiemetici - aprepitant, fosaprepitant	CYP3A4 inhibitori (i supstrati)
Antifungalni lekovi – itrakonazol, ketokonazol	CYP3A4 inhibitori (i supstrati)
Antivirusni lekovi – inhibitori HIV proteaze	CYP3A4 inhibitori (i supstrati)

	<ol style="list-style-type: none"> 1) Inhibitori proteaze, kao što su indinavir i ritonavir, mogu povećati koncentracije kortikosteroida u plazmi. 2) Kortikosteroidi mogu indukovati metabolizam inhibitora HIV proteaze što dovodi do smanjenja njihove koncentracije u plazmi.
Lek koji podstiče farmakokinetiku – kobicistat	CYP3A4 inhibitori
Inhibitori aromataze - aminoglutetimid	Aminoglutetimid – indukcija adrenalne supresije može dovesti do egzacerbacije endokrinih poremećaja koji su izazvani produženom glukokortikoidnom terapijom.
Blokator kalcijumovih kanala – diltiazem	CYP3A4 inhibitor (i supstrat)
Kardiotonični glikozidi – digoksin	Istovremena primena kortikosteroida sa kardiotoničnim glikozidima može povećati mogućnost aritmija ili toksičnosti digitalisa udruženom sa hipokalemijom. Kod svih pacijenata koji uzimaju bilo koju od navedenih kombinacija lekova, koncentraciju elektrolita u serumu, posebno kalijuma, treba pažljivo nadzirati.
Estrogeni (uključujući oralne, kontraceptivna sredstva koja sadrže estrogene)	CYP3A4 inhibitor (i supstrat) Estrogeni mogu povećati dejstvo hidrokortizona koncentraciju transkortina i tako smanjiti količinu hidrokortizona koji se može metabolisati. Podešavanje doziranja za hidrokortizon može biti potrebno, ako se estrogeni dodaju ili ukidaju iz postojećeg režima doziranja.
Sok od grejpfruta	CYP3A4 inhibitor
Imunosupresiv – ciklosporin	CYP3A4 inhibitor (i supstrat) Povećana aktivnost i ciklosporina i kortikosteroida se može javiti kada se primenjuju istovremeno. Prijavljene su konvulzije pri istovremenoj primeni.
Imunosupresiv – ciklofosamid, takrolimus	CYP3A4 supstrati
Makrolidni antibakterijski lek – klaritromicin, eritromicin	CYP3A4 inhibitori (i supstrati)
Makrolidni antibakterijski lek - troleandomicin	CYP3A4 inhibitor
NSAIL – visoke doze aspirina (acetilsalicilna kiselina)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Može doći do povećanja incidence gastrointestinalnog krvarenja i ulceracija kada se kortikosteroidi primenjuju istovremeno sa NSAIL. 2) Kortikosteroidi mogu povećati klirens visokih doza aspirina, što može dovesti do smanjenja nivoa salicilata u serumu. Prekid terapije kortikosteroidom može dovesti do povišenih nivoa salicilata u serumu, što vodi povećanju rizika od toksičnosti salicilata.
Lekovi koji dovode do deplecije kalijuma	Kada se kortikosteroidi primenjuju istovremeno sa lekovima koji dovode do deplecije kalijuma (npr. diuretici), pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti nastanka hipokalemije. Takođe postoji povećan rizik od hipokalemije pri istovremenoj

	primeni kortikosteroida sa amfotericinom B, ksantinima ili beta2-agonistima. Prijavljeni su slučajevi u kojima je istovremena primena amfotericina B i hidrokortizona bila praćena uvećanjem srca i kongestivnom srčanom insuficijencijom.
--	--

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sposobnost kortikosteroida da prolaze placentu varira između različitih lekova iz ove grupe. Hidrokortizon prolazi placentu. Nema podataka da primena kortikosteroida dovodi do povećane incidence kongenitalnih anomalija kada se primenjuju kod trudnica. Neke studije na životinjama su pokazale da kortikosteroidi dati gravidnim životinjama mogu izazvati malformacije fetusa uključujući rasep nepca, intrauterini zastoj u rastu i efekte na rast i razvoj mozga. Na osnovu rezultata ispitivanja na laboratorijskim životinjama, postoji veoma mali rizik od nastanka rasepa nepca i intrauterinog usporjenja rasta kod fetusa.

Hipoadrenalizam se može, teoretski, javiti kod novorođenčadi koja su prenatalno bila izložena kortikosteroidima. Novorođenčad majki koje su dobijale ovu terapiju tokom trudnoće treba opservirati u pogledu znakova hipoadrenalizma i preduzeti odgovarajuće mere ukoliko se ovi znaci pojave. Kada su međutim, kortikosteroidi neophodni, pacijentkinje koje su u normalnoj trudnoći, treba lečiti kao da nisu trudne. Pacijentkinje sa pre-eklampsijom ili retencijom tečnosti treba pažljivo pratiti.

Neke retrospektivne studije su pokazale povećanu incidencu novorođenčadi sa smanjenom telesnom masom rođene od majki koje su primale kortikosteroide. U humanoj populaciji, rizik od pojave male telesne mase na rođenju izgleda da je dozno zavisna i može biti sveden na minimum primenom nižih doza kortikosteroida.

Primećena je i pojava katarakti kod novorođenčadi rođenih od majki koje su bile na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima tokom trudnoće.

Dojenje

Kortikosteroidi, uključujući hidrokortizon, se izlučuju u majčinom mleku. Novorođenčad majki koje su primale farmakološke doze steroida treba pratiti pažljivo na znake adrenalne supresije. Hidrokortizon treba primenjivati tokom dojenja samo posle pažljive procene odnosa koristi i rizika za majku i novorođenče.

Plodnost

Pokazano je da kortikosteroidi mogu da utiču na plodnost kod laboratorijskih životinja (*videti odeljak 5.3*).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Dejstvo kortikosteroida na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama nije sistematski procenjivano. Neželjena dejstva kao što su konvulzije su mogući posle terapije kortikosteroidima. Ukoliko se ovi simptomi jave kod pacijenata, oni ne treba da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Incidenca očekivanih neželjenih dejstva udruženih sa primenom kortikosteroida, uključujući osovину hipotalamus-hipofiza-nadbubreg korelira sa relativnom potentnošću leka, dozom, vremenom primene i dužinom terapije (*videti odeljak 4.4*).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
<i>Infekcije i infestacije</i>	Nepoznato	Oportunističke infekcije, infekcije
<i>Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i</i>	Nepoznato	Kapoši sarkom (prijavljen da se pojavljuju kod pacijenata koji

<i>polipe)</i>		primaju terapiju kortikosteroida)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Nepoznato	Leukocitoza
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Nepoznato	Preosetljivost na lek, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija
<i>Endokrini poremećaji</i>	Nepoznato	Kušingoidni izgled lica, hipopituitarizam, steroidni sindrom obustave
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Nepoznato	Metabolička acidoza, retencija natrijuma, retencija tečnosti, hipokalemijska alkalozna, dislipidemija, smanjena tolerancija na ugljene hidrate, povećane potrebe za insulinom (ili oralnim antidijabeticima), lipomatoza, povećan apetit, gubitak telesne mase
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	Nepoznato	Afektivni poremećaji (uključujući depresiju, euforično raspoloženje, afektivna labilnost, zavisnost od lekova, suicidalna ideacija), psihotični poremećaji (uključujući maniju, deluzije, halucinacije i šizofreniju), mentalni poremećaji, promene ličnosti, konfuzna stanja, anksioznost, promene raspoloženja, neuobičajeno ponašanje, insomnija, iritabilnost
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Nepoznato	Epiduralna lipomatoza, povećan intrakranijalni pritisak sa papiloedemom kod dece (benigna intrakranijalna hipertenzija), epileptični napadi, amnezija, kognitivni poremećaji, vrtoglavica, glavobolja
<i>Poremećaji oka</i>	Nepoznato	Centralna serozna hiororetinopatija, katarakta, glaukom, egzoftalmus, povećan intra-okularni pritisak (sa mogućim oštećenjem n. opticus-a), istanjenje rožnjače ili beonjače, egzacerbacija virusnog ili gljivičnog oboljenja oka
<i>Poremećaji uha i lavirinta</i>	Nepoznato	Vertigo
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Nepoznato	Kongestivna srčana insuficijencija (kod prijemčivih pacijenata)
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Nepoznato	Tromboza uključujući tromboembolizam, hipertenzija, hipotenzija
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Nepoznato	Plućne embolije*, štucaanje
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Nepoznato	Peptički ulkus (sa mogućom perforacijom i hemoragijom), intestinalna perforacija, akutni pankreatitis, ezofagealne ulceracije, ezofagealna

		kandidijaza, abdominalna distenzija, abdominalni bol, dijareja, dispepsija, mučnina
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Nepoznato	Angioedem, hirsutizam, petehije, ekhimoze, atrofija kože, eritem, hiperhidroza, pojava modrica, strije, sitnozrnasti osip, pruritus, urtikarija, akne, hipopigmentacija kože, teleangiektazije, hiperpigmentacija kože
<i>Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva</i>	Nepoznato	Mišićna slabost, mijalgija, miopatija, mišićna atrofija, osteoporoza, avaskularna osteonekroza, patološke frakture, neuropatska artropatija, artralgiya, usporenje rasta.
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Nepoznato	Poremećaj menstrualnog ciklusa, amenoreja
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Nepoznato	Poremećaj procesa zarastanja rana, periferni edem, umor, sterilni absces, osećaj slabosti, reakcije na mestu primene injekcije
<i>Ispitivanja</i>	Nepoznato	Povećanje vrednosti alanin i aspartat aminotransferaze (ALT, AST), sniženje kalijuma u krvi, povećanje alkalne fosfataze u krvi, povećanje kalcijuma u urinu, povećanje uree u krvi, supresija reakcija na kožne probe
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Nepoznato	Kompresivne frakture kičme, ruptura tetiva

* Prijavljeno kod osoba koje su u riziku od nastanka tromboze/sa drugim faktorima za nastanak tromboze.

Učestalost neželjenih dejstava može biti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije poznat klinički sindrom akutnog predoziranja kortikosteroidima. Po predoziranju, mogućnost nastanka adrenalne supresije treba onemogućiti postepenim smanjenjem doze tokom vremena. Dalje traumatske epizode tokom tog perioda mogu zahtevati posebnu suportivnu terapiju. Hidrokortizon se može ukloniti dijalizom. U slučaju predoziranja, ne postoji specifičan antidot; terapija je suportivna i simptomatska.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Kortikosteroidi za sistemsku primenu, glukokortikoidi

ATC šifra: H02AB09

Glukokortikoidi, prirodni i sintetski, su adrenokortikalni steroidi.

Prirodni glukokortikoidi (Hidrokortizon i kortizon), koji takođe imaju dejstvo na retenciju soli, se primenjuju kao terapija nadoknade hormona kod stanja adrenokortikalne deficijencije. Njihovi sintetski analozi se primarno koriste zbog njihovih antiinflamatornih dejstava kod poremećaja mnogih organskih sistema.

Hidrokortizon-natrijum-sukcinat ima ista metabolička i anti-inflamatorna dejstva kao hidrokortizon. Kada se primenjuju parenteralno i u ekvimolarnim količinama, ova dva jedinjenja su ekvivalentna po biološkoj aktivnosti. Visoko hidrosolubilna estar hidrokortizon-natrijum-sukcinat Hidrokortizon omogućava brzu intravensku primenu visokih doza hidrokortizona u maloj zapremini rastvarača i posebno je koristan kada je potrebno brzo postići visoke nivoe hidrokortizona u krvi. Po intravenskoj primeni hidrokortizon-natrijum-sukcinata, dejstva su vidljivi u toku jednog sata i perzistiraju tokom promenljivog perioda.

Glukokortikoidi izazivaju značajna i različita metabolička dejstva. Dodatno, oni modifikuju telesni imunski odgovor na različite stimulse.

Relativna potentnost metilprednizolon-natrijum-sukcinata i hidrokortizon-natrijum-hidrosukcinata, iskazano preko smanjenja broja eozinofila, po intravenskoj primeni, je 5 prema 1. Ovo je u skladu sa relativnom potentnošću metilprednizolona i hidrokortizona datih oralnim putem.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika hidrokortizona kod zdravih ispitanika muškog pola je pokazala nelinearnu kinetiku kada je primenjena pojedinačna intravenska doza hidrokortizon-natrijum-sukcinata veća od 20 mg i odgovarajući farmakokinetički parametri hidrokortizona su prikazani u tabeli 2.

Tabela 2. Prosečne vrednosti (SD) farmakokinetičkih parametara hidrokortizona po primeni pojedinačnih intravenskih doza

Doza (mg)	Zdrave odrasle osobe muškog pola (21 – 29 godina; N = 6)			
	5	10	20	40
Ukupna izloženost (PIK _{0-∞} ; ng·h/mL)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Klirens (CL; mL/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Volumen distribucije pri stanju ravnotežne koncentracije (V _{dss} ; L)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)

Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$;sati)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)
--	-----------	-----------	-----------	-----------

$PIK_{0-\infty}$ = površina ispod krive u vremenu 0 do beskonačno.

Resorpcija

Nakon primene pojedinačnih intravenskih doza hidrokortizon-natrijum-sukcinata od 5, 10, 20 i 40 mg, kod zdravih osoba muškog pola, prosečne najviše vrednosti dobijene 10 minuta posle doziranja su bile 312, 573, 1095 i 1854 ng/mL, tim redosledom. Hidrokortizon-natrijum-sukcinat sebrzo resorbuje pri intramuskularnoj primeni.

Distribucija

Hidrokortizon se široko distribuira u tkiva, prolazi krvno-moždanu barijeru i izlučuje se putem mleka. Volumen distribucije hidrokortizona pri ravnotežnoj koncentraciji je bio u intervalu od oko 20 do 40 L (Tabela 2.). Hidrokortizon se vezuje za glikoprotein transkortin (kortikosteroid vezujući globulin) i albumin. Vezivanje hidrokortizona za proteine plazme kod ljudi je približno 92%.

Metabolizam

Hidrokortizon (odnosno kortizol) se metaboliše preko 11β -HSD2 do kortizona i dalje do dihidrokortizona i tetrahidrokortizona. Drugi metaboliti uključuju dihidrokortizol, 5α -dihidrokortizol, tetrahidrokortizol i 5α -tetrahidrokortizol. Kortizon može biti konvertovan do kortizola preko 11β -hidroksisteroid dehidrogenaze tip 1 (11β -HSD1). Hidrokortizon se takođe metaboliše preko CYP3A4 do 6β -hidroksikortizola (6β -OHF) i količina 6β -OHF je varirala od 2,8% do 31,7% od ukupno produkovanih metabolita, pokazujući veliku inter-individualnu varijabilnost.

Ekskrecija

Izlučivanje primenjene doze je skoro kompletna u toku 12 sati. Kada se hidrokortizon-natrijum-sukcinat primenjuje intramuskularno, on se izlučuje na sličan način kao posle intravenske injekcije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kortikosteroidi, grupa steroidnih hormona koja uključuje hidrokortizon, su bili konzistentno negativni u pogledu ispitivanja mutagenosti na bakterijskim testovima mutagenosti. Hidrokortizon i deksametazon su indukovali hromozomske aberacije *in vitro* na humanim limfocitima i *in vivo* kod miševa. Međutim, biološki značaj ovih nalaza nije jasan jer Hidrokortizon nije povećao incidencu tumora kod mužjaka i ženki pacova tokom 2-godišnje studije karcinogenosti.

Neželjene reakcije koje nisu bile registrovane tokom kliničkih studija, ali jesu kod laboratorijskih životinja pri nivoima izloženosti sličnim onima tokom kliničke primene i sa mogućim značajem za kliničku primenu su bile sledeće. Kortikosteroidi utiču na fertilitet kada se primenjuju kod pacova. Broj implantata i živih fetusa je bio smanjen. Pokazalo se da su kortikosteroidi teratogeni kod mnogih vrsta kada se daju u dozama koje su ekvivalentne humanim dozama. U studijama ispitivanja reproduktivnih sposobnosti kod laboratorijskih životinja, glukokortikoidi su povećavali incidencu malformacija (rascep nepca, malformacije skeleta), embriofetalnu smrtnost (npr. povećana resorpcija ploda) i usporenje intrauterinog rasta. Tokom primene hidrokortizona, rascep nepca je primećen kod gravidnih ženki miševa i hrčaka tokom organogeneze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

- Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat;
- Dinatrijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
- Natrijum-hidroksid.

Rastvarač:

- Benzilalkohol;
- Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate inkompatibilije.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: rastvor upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je:

za prašak za rastvor za injekciju: staklena bočica (hidrolitičke otpornosti tip I) sa gumenim čepom i Al-kapicom sa zaštitnim flip-off zatvaračem

za rastvarač: ampula od 2 mL od bezbojnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip I) sa plavim prstenom.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa praškom, 1 ampula sa rastvaračem i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00162-18-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 22.04.1980.

Datum poslednje obnove dozvole: 19.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.