

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Hidrokortizon Altamedics 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg hidrokortizona.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 72,2 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so neobložene, bele, okrogle, ravne na obeh straneh s posnetimi robovi, z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjeno oznako "H" na drugi strani, s premerom 7 mm.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kortikosteroid

Uporablja se kot nadomestno zdravljenje pri primarni, sekundarni ali akutni insuficienci skorje nadledvične žleze.

Pred kirurškim posegom in pri resni poškodbi ali bolezni pri bolnikih z znano insuficienco skorje nadledvične žleze ali vprašljivo rezervo hormonov skorje nadledvične žleze.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje mora biti prilagojeno posameznemu bolniku glede na njegov odziv. Uporabiti je treba najmanjši možni odmerek. Uporabljen odmerek mora biti zmnožek števila 10 (npr. 10 mg, 20 mg, 30 mg, itd.).

Neželeni učinki se lahko zmanjšajo z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka v najkrajšem obdobju ter z dajanjem potrebnih dnevnih količin v enem odmerku zjutraj ali,

kadar je to mogoče, v enem jutranjem odmerku vsak drugi dan. Za prilagajanje odmerka glede na aktivnost bolezni so potrebni pogosti pregledi bolnika.

Nadomestno zdravljenje

Pri kronični insuficienci skorje nadledvične žleze se običajno priporoča odmerek od 20 do 30 mg na dan, včasih skupaj s 4-6 g natrijevega klorida ali 50-300 mikrogrami fludrokortizona na dan.

V primeru nujnih situacij lahko kakšen izmed pripravkov s topnim adrenokortikotropnim hormonom (npr. natrijevim deksametazonfosfatom), ki je učinkovit v nekaj minutah po paranteralni aplikaciji, reši življenje.

Pediatrična populacija (otroci in mladostniki, mlajši od 18 let):

Pri kronični insuficienci skorje nadledvične žleze mora odmerjanje znašati približno 0,4 do 0,8 mg/kg/dan v dveh do treh deljenih odmerkih, prilagojeno potrebam posameznega otroka.

Starostniki:

Zdravljenje starostnikov, zlasti v primeru dolgotrajnega zdravljenja, je potrebno načrtovati z upoštevanjem resnejših posledic pogostih neželenih učinkov kortikosteroidov v starosti, zlasti osteoporoze, diabetesa, hipertenzije, dovzetnosti za okužbe in tanjšanja kože.

Uporaba pri resni poškodbi ali bolezni pri bolnikih z znano insuficienco skorje nadledvične žleze ali vprašljivo rezervo hormonov skorje nadledvične žleze

Bolnike je treba skrbno opazovati glede znakov, ki bi lahko zahtevali prilagoditev odmerka, vključno s spremembami v kliničnem stanju, ki izhajajo iz remisije ali poslabšanja bolezni, individualne odzivnosti na zdravilo, in vpliva stresa (npr. kirurški poseg, infekcija, poškodba). Med stresom je morda potrebno začasno povečati odmerek.

Pediatrična populacija (otroci in mladostniki, mlajši od 18 let):

Odmerki so na splošno večji od tistih, ki se uporabljajo za zdravljenje kronične insuficience skorje nadledvične žleze in jih je potrebno izbrati glede na klinično stanje.

Uporaba pred kirurškim posegom:

V primeru, da bolnik jemlje kortikosteroide ali jih je jemal v preteklosti, mora biti anesteziolog s tem seznanjen.

Ob ukinjanju dolgotrajnega zdravljenja je treba odmerek postopoma zmanjševati nekaj tednov ali mesecev, odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Da bi preprečili pojav hipoadrenalizma in/ali ponovitev osnovne bolezni, bo lahko potrebno postopno prenehanje uporabe zdravila (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Okužbe, vključno s sistemskimi okužbami, pri katerih se ni uvedlo protiinfekcijskega zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Okužbe s tropskimi črvi.

Sočasno dajanje živih cepiv in kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje s kortikosteroidi je treba uporabiti le, kadar enostavnejša dokazana diagnoza in zdravljenje nista izvedljiva ali sta bila neuspešna (razen, če gre za življenjsko nevarno situacijo). Treba je uporabljati najmanjše možne odmerke kortikosteroidov, kadar pa je odmerek mogoče zmanjšati, mora zmanjševanje odmerka biti postopno.

Bolnike in/ali skrbnike je treba opozoriti, da lahko pri uporabi sistemskih steroidov pride do potencialno hudih psihiatričnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8). Simptomi se običajno pojavijo v nekaj dneh ali tednih po začetku zdravljenja. Tveganje je lahko večje pri velikih odmerkih/sistemski izpostavljenosti (glejte tudi poglavje 4.5), čeprav velikost odmerkov ne omogoča napovedovanja začetka pojava, vrste, resnosti ali trajanja neželenih učinkov. Večina neželenih učinkov izzveni bodisi po zmanjšanju odmerka ali odtegnitvi zdravila, čeprav je lahko potrebno specifično zdravljenje. Bolnike/skrbnike je treba spodbujati, da poiščejo zdravniško pomoč, če se razvijejo zaskrbljujoči psihološki simptomi, še zlasti če obstaja sum, da je prišlo do pojava depresivnega razpoloženja ali samomorilnih misli. Bolniki/skrbniki morajo biti pozorni na morebitne psihiatrične motnje, ki se lahko pojavijo bodisi med ali neposredno po obdobju zmanjševanja odmerka/odtegnitve sistemskih steroidov, čeprav so o takšnih reakcijah poročali le redko.

Posebna pozornost je potrebna pri odločanju o uporabi sistemskih kortikosteroidov pri bolnikih z obstoječimi hudimi čustvenimi motnjami ali takimi motnjami v preteklosti pri njih samih ali pri sorodnikih v prvi liniji. To vključuje depresijo ali manično depresijo in predhodno steroidno psihozo.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom.

Zdravljenje s steroidi lahko poslabša prognozo pri kirurških posegih s povečanjem nevarnosti okužbe. Če sumite na okužbo, je treba uporabiti ustrezno antibiotično zdravljenje, po navadi v večjih odmerkih od običajnih.

Norice so sicer blažja bolezen, vendar so lahko usodne pri bolnikih, ki imajo oslabljen imunski sistem, zato je pri njih potrebna posebna skrb. Bolnikom (ali staršem bolnikov, ki prejemajo tablete s hidrokortizonom) brez jasne anamneze o noricah, je treba svetovati, naj se izogibajo tesnim stikom z osebami, ki imajo norice ali virus herpes zoster. Če pride do izpostavitve, naj bolniki poiščejo nujno medicinsko pomoč. Pri neimunih bolnikih, ki so bili izpostavljeni in jemljejo sistemske kortikosteroide ali so jih jemali v preteklih 3 mesecih, je nujna pasivna imunizacija z *Varicella zoster* imunoglobulinom (VZIG), ki ga je treba dati v 10 dneh od izpostavitve noricam. Če je okužba z noricami potrjena, je potrebna oskrba specialista in nujno zdravljenje.

Bolnikom je treba svetovati, naj bodo še posebej previdni, da ne pridejo v stik z ošpicami, in naj v primeru, da pride do stika, nemudoma poiščejo zdravniško pomoč. Morda bo potrebna profilaksa z intramuskularnim imunoglobulinom.

Posameznikom, ki imajo zaradi velikih odmerkov kortikosteroidov oslABLJENO imunsko odzivnost, se ne sme dajati živih cepiv. Mrtva cepiva ali toksoide se lahko daje, vendar so njihovi učinki lahko oslABLJENI. Vendar pa se lahko izvajajo postopki imunizacije pri bolnikih, ki prejemajo kortikosteroide kot nadomestno zdravljenje, tj. za Addisonovo bolezen.

Zdravljenja s kortikosteroidom se ne sme prekiniti. Odmerke kortikosteroidov bo morda potrebno povečati.

Kortikosteroidi lahko poslabšajo stanje pri sistemskih glivičnih okužbah, zato se jih ne sme uporabljati v prisotnosti tovrstnih okužb, razen če so potrebni za nadzor smrtno nevarnih reakcij na zdravilo, ki jih povzroča amfotericin. Poleg tega so poročali o primerih, pri katerih je sočasni uporabi amfotericina in hidrokortizona sledilo razširjenje srca in kongestivno srčno popuščanje.

Poročila v literaturi nakazujejo domnevno povezavo med uporabo kortikosteroidov in pretrganjem proste stene levega prekata po nedavnem miokardnem infarktu; zato je treba zdravljenje s kortikosteroidi pri teh bolnikih izvajati zelo previdno.

Povprečni in veliki odmerki hidrokortizona ali kortizona lahko povzročijo zvišanje krvnega tlaka, zadrževanje soli in vode in povečano izločanje kalija. Pojav teh učinkov je manj verjeten pri uporabi sintetičnih derivatov, razen če se uporabljajo v velikih odmerkih. Morda bo potrebna omejitev količine soli v hrani in jemanje kalijevih dodatkov. Vsi kortikosteroidi povečujejo izločanje kalcija.

Poročilo kaže, da je uporaba kortikosteroidov pri cerebralni malariji povezana z dolgotrajno komo in povečano pogostnostjo pojavljanja pljučnice in krvavitev v prebavilih.

Če je uporaba kortikosteroidov indicirana pri bolnikih z latentno tuberkulozo ali tuberkulinsko reaktivnostjo, je potrebno skrbno opazovanje, saj lahko pride do reaktivacije. Med dolgotrajnim zdravljenjem s kortikosteroidi morajo ti bolniki prejemati profilaktično kemoterapijo.

Uporabo tablet, ki vsebujejo hidrokortizon, pri aktivni tuberkulozi je treba omejiti na primere, pri katerih gre za fulminantno ali diseminirano tuberkulozo pri kateri se kortikosteroid uporablja za obvladovanje bolezni v povezavi z ustreznim protituberkuloznim režimom.

Kortikosteroide je treba uporabljati previdno pri ledvični insuficienci, hipertenziji, sladkorni bolezni ali pri bolnikih s sladkorno boleznijo v družinski anamnezi, pri kongestivnem srčnem popuščanju, tromboflebitisu, eksantematozni bolezni, kroničnem nefritisu, akutnem glomerulonefritisu, metastatskem karcinomu, osteoporozi (predvsem pri ženskah, ki so v obdobju po menopavzi), hudih čustvenih motnjah (še posebno pri s steroidi inducirani psihozi v anamnezi), epilepsiji, miopatiji ob uporabi steroidov v preteklosti, odpovedi jeter, glavkomu (ali glavkomu v družinski anamnezi), miasteniji gravis, nespecifičnem ulceroznem kolitisu, če obstaja tveganje, da bo kmalu prišlo do perforacije, divertikulitisa, svežih črevesnih anastomozah, aktivni ali latentni želodčni razjedi. Znaki peritonealnega draženja po predrtju stene prebavil pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke kortikosteroidov, so lahko zelo slabo izraženi ali odsotni.

Med zdravljenjem je treba opazovati bolnika glede pojava psihotičnih reakcij, šibkosti, elektrokardiografskih sprememb, hipertenzije in neželenih hormonskih učinkov.

Poročali so o maščobni emboliji kot možnem zapletu pri hiperkortizonizmu.

Pri bolnikih s hipotiroidizmom in pri bolnikih s cirozo je učinek kortikosteroidov okrepljen.

Dolgotrajna uporaba kortikosteroidov poveča verjetnost za okužbe in njihovo resnost. Klinična slika teh okužb je lahko tudi atipična.

Kortikosteroidi lahko prikrijejo nekatere znake okužbe in med njihovo uporabo se lahko pojavijo nove okužbe, zato lahko nekatere resne infekcije, kot so septikemija in tuberkuloza, dosežejo napredovale faze, ne da bi bile opažene. Pri bolnikih, ki jemljejo kortikosteroide, lahko pride do nezmožnosti lokalizacije okužbe. Kortikosteroidi lahko vplivajo na preizkus s snovjo nitro tetrazol modro, ki se uporablja za preverjanje prisotnosti bakterijskih okužb, in privedejo do lažno negativnih rezultatov.

Kortikosteroidi lahko aktivirajo latentno amebiazo ali strongiloidozo ali poslabšajo aktivno bolezen. Zato je priporočljivo, da se latentno ali aktivno amebiazo in strongiloidozo izključi pred začetkom zdravljenja s kortikosteroidi pri vsakem bolniku, pri katerem so prisotni simptomi ene ali druge bolezni, oziroma obstaja tveganje za njihov pojav.

Dolgotrajna uporaba kortikosteroidov lahko povzroči posteriorno subkapsularno sivo mreno, glavkom z možno poškodbo optičnega živca in lahko okrepi pojav sekundarnih očesnih okužb zaradi gliv ali virusov.

Kortikosteroide je treba uporabljati previdno pri bolnikih z očesnim herpesom simpleksom zaradi možne razjede in perforacije roženice. Priporočljivi so redni oftalmološki pregledi.

Motnje vida

Pri sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov.

Kortikosteroidi lahko povečajo ali zmanjšajo gibljivost in število semenčic.

Lahko pride do poslabšanja sladkorne bolezni, zaradi česar so potrebni večji odmerki insulina. Lahko pride do pojava latentnega diabetesa.

Lahko pride do nepravilnosti menstrualnega cikla, kar je potrebno omeniti bolnicam.

Pri bolnikih, ki so prejeli kortikosteroide, so se pojavili redki primeri anafilaktičnih reakcij, še posebej pri bolnikih z anamnezo alergije na katerokoli zdravilo.

Pri bolnikih s hipoprotrombinemijo je potrebno acetilsalicilno kislino v kombinaciji s kortikosteroidi uporabljati previdno.

Odtegnitev odmerka

Z zdravili povzročena sekundarna insuficienca skorje nadledvične žleze je lahko posledica prehitre odtegnitve kortikosteroidov, njeno izraženost pa je mogoče zmanjšati s postopnim zmanjševanjem odmerkov. Ta vrsta relativne insuficience je lahko prisotna še mesece po prenehanju zdravljenja; zato je v tem obdobju v vsaki situaciji, v kateri bi lahko prišlo do stresa, treba ponovno uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. V primeru, da bolnik steroide že prejema, bi lahko bilo potrebno odmerke povečati. Ker bi lahko bilo izločanje mineralokortikoidov zmanjšano, je treba sočasno dajati sol in/ali mineralokortikoide (glejte poglavje 4.5).

Prenehanje uporabe kortikosteroida po dolgotrajnem zdravljenju lahko povzroči odtegnitvene simptome, vključno s povišano telesno temperaturo, bolečinami v mišicah, bolečinami v sklepih in splošnim slabim počutjem. To se lahko pojavi tudi pri bolnikih brez očitnih znakov nadledvične insuficience. Pri bolnikih, ki so odmerke sistemskih kortikosteroidov, ki so večji od fizioloških (približno 30 mg hidrokortizona), prejeli več kot tri tedne, se z uporabo zdravila ne sme prenehati nenadno. Izvedba postopka zmanjševanja odmerka je odvisna predvsem od tega, ali zaradi zmanjšanja odmerka sistemskih kortikosteroidov obstaja verjetnost ponovitve bolezni. Med obdobjem odtegotovanja zdravila je lahko potrebna klinična ocena aktivnosti bolezni. Če je malo verjetno, da bi po odtegnitvi sistemskih kortikosteroidov prišlo do ponovitve bolezni, vendar pa obstaja negotovost glede zavrtja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HPA - *hypothalamic-pituitary adrenal*), se lahko odmerke sistema kortikosteroida hitro zmanjša na fiziološke odmerke. Ko se doseže dnevni odmerke 30 mg hidrokortizona, je treba zmanjševanje odmerka upočasniti, da bi bilo omogočeno, da si os HPA opomore.

Nenadno prenehanje sistema zdravljenja s kortikosteroidi, ki je trajalo do tri tedne, je primerno, če je prisotno mnenje, da je malo verjetno, da bi prišlo do ponovitve bolezni. Malo verjetno je, da bi nenadno prenehanje jemanja odmerkov do 160 mg hidrokortizona v obdobju treh tednov pri večini bolnikov privedlo do klinično pomembnega zavrtja osi HPA. Pri spodaj navedenih skupinah bolnikov je treba razmisliti o postopnem prenehanju sistema zdravljenja s kortikosteroidi tudi po obdobjih zdravljenja, ki trajajo tri tedne ali manj:

- Bolniki, ki so bili izpostavljeni ponavljajočim se obdobjem zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi, še zlasti, če so jih jemali dlje kot tri tedne,
- če je bilo kratkotrajno zdravljenje predpisano v obdobju enega leta po prenehanju dolgotrajnega zdravljenja (mesece ali leta),
- bolniki, pri katerih bi do insuficience skorje nadledvične žleze lahko prišlo zaradi drugih vzrokov, ne pa zaradi eksogenega zdravljenja s kortikosteroidi,
- bolniki, ki prejema sistemskosteroide v odmerkih, ki presegajo 160 mg hidrokortizona,
- bolniki, ki dolgo časa jemljejo odmerke zdravila zvečer.

Pediatrična populacija

Kortikosteroidi povzročajo zastoj rasti pri dojenčkih, v otroštvu in adolescenci. Zdravljenje je treba omejiti na uporabo najmanjših odmerkov za najkrajši možni čas, da bi zmanjšali zavrtje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza in zaostajanje rasti.

Rast in razvoj dojenčkov in otrok, ki se dolgo časa zdravijo s kortikosteroidi, je treba skrbno spremljati.

Po dajanju hidrokortizona nedonošenčkom so poročali o hipertrofični kardiomiopatiji, zato je treba opraviti ustrezno diagnostično oceno in spremljati delovanje in strukturo srca.

Pomožna snov

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O spodaj navedenih medsebojnih delovanjih zdravil so poročali pri farmakoloških odmerkih kortikosteroidov in pri odmerkih kortikosteroidov za nadomestno zdravljenje morda do teh ne bo prišlo.

Pri hipoprotrombinemiji je treba acetilsalicilno kislino v kombinaciji s kortikosteroidi uporabljati previdno. Če se kortikosteroidi dajejo skupaj z acetilsalicilno kislino in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), je prisotno povečano tveganje za pojav krvavitve in razjed v prebavilih, medtem ko pri uporabi topikalnih NSAID navadno ni interakcij s kortikosteroidi. Kortikosteroidi povečajo ledvični očistek salicilatov, tako da lahko po prenehanju jemanja steroidov pride do zastrupitve s salicilati.

Kortikosteroidi zmanjšujejo koncentracije salicilatov v plazmi. Do takšnega medsebojnega delovanja lahko pride pri farmakoloških odmerkih glukokortikoidov.

Fenitoin, efedrin, rifabutin, karbamazepin, barbiturati, rifampicin, primidon, simpatikomimetiki in aminoglutetimid lahko povečajo presnovni očistek kortikosteroidov, kar ima za posledico zmanjšane koncentracije v krvi in zmanjšano fiziološko aktivnost, kar zahteva prilagoditev odmerjanja kortikosteroidov.

Pri bolnikih, ki hkrati prejemajo kortikosteroide in kumarinske antikoagulate, je treba pogosto preverjati INR ali protrombinski čas, da bi se izognili spontanim krvavitvam, saj obstajajo poročila o spremenjenem odzivu na te antikoagulate. Študije so pokazale, da je običajen učinek po dodatku kortikosteroidov zavrtje odgovora na kumarine, čeprav je bilo nekaj nasprotujočih poročil o okrepitvi odziva, ki pa niso utemeljena s študijami.

Sam ketokonazol lahko zavira sintezo kortikosteroidov v skorji nadledvične žleze in lahko povzroči insuficienco nadledvične žleze med odtegotvanjem kortikosteroida (glejte poglavje 4.4).

Kortikosteroidi imajo antagonističen učinek na delovanje diuretikov. Glukokortikoidi so potrebni za neovirano odstranjevanje vode skozi ledvice. Kadar se kortikosteroidi dajejo sočasno z diuretiki, ki izplavljajo kalij (npr. acetazolamid, diuretiki zanke, tiazidi, karbenoksolon), je treba bolnike skrbno opazovati zaradi morebitnega razvoja hipokaliemije.

Poleg tega lahko kortikosteroidi vplivajo na preizkus s snovjo nitro tetrazol modro, ki se uporablja za preverjanje prisotnosti bakterijskih okužb, in privedejo do lažno negativnih rezultatov.

Kortikosteroidi nasprotujejo hipotenzivnemu učinku antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa, zaviralcev kalcijevih kanalčkov, klonidina, diazoksida, metildope, moksonidina, nitratov, nitroprusida, hidralazina, minoksidila,

antagonistov adrenergičnih nevronov, zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) in antagonistov receptorjev angiotenzina II.

Kortikosteroidi povečajo tveganje za pojav hipokaliemije kadar se dajejo skupaj s srčnimi glikozidi, npr. digoksinom, teofilinom, in beta₂ simpatikomimetiki, npr. bambuterolom, fenoterolom, formoterolom, ritodrinom, salbutamolom, salmeterolom in terbutalinom.

Ob sočasni uporabi kortikosteroidov in amfotericina pride do povečanega tveganja za hipokaliemijo. Sočasni uporabi amfotericina skupaj s kortikosteroidi se je treba izogibati, razen če je amfotericin potreben za nadzorovanje reakcij.

Učinek kortikosteroidov se lahko zmanjša v obdobju 3-4 dni po medsebojnem delovanju z mifepristonom.

Peroralni kontraceptivi, ki vsebujejo estrogene, povečajo plazemsko koncentracijo kortikosteroidov. Če se med stabilnim režimom odmerjanja zdravila uvede ali ukine peroralne kontraceptive, bo morda potrebno prilagoditi odmerjanje. Interakcije kombiniranih peroralnih kontraceptivov verjetno veljajo tudi za kombinirane kontraceptivne oblike. V primeru hormonskega nadomestnega zdravljenja je malo verjetno, da bi majhni odmerki povzročili interakcije. Ritonavir lahko poveča plazemske koncentracije kortikosteroidov.

Kortikosteroidi zmanjšajo absorpcijo kalcijevih soli.

Eritromicin lahko zavre presnovo kortikosteroidov, vendar ne v primeru topikalne uporabe majhnih količin eritromicina.

Kortikosteroidi nasprotujejo hipoglikemičnemu učinku antidiabetičnih zdravil in lahko povečajo potrebno količino insulina ali peroralnih antidiabetikov.

Ko so kortikosteroidi aplicirani sočasno z metotreksatom, pride do povečanega tveganja za hematološko toksičnost.

Kortikosteroidi lahko zavrejo rast spodbujajoči učinek somatropina.

Veliki odmerki kortikosteroidov oslabijo imunski odziv na cepiva, zato se je treba izogibati sočasni uporabi z živimi cepivi.

Kortikosteroidi morda zmanjšujejo učinke natrijevega benzoata in natrijevega fenilbutirata.

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Tej kombinaciji se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Sposobnost kortikosteroidov, da prehajajo skozi placentno, se med posameznimi učinkovinami razlikuje, vendar pa hidrokortizon hitro prehaja skozi placentno.

Dajanje kortikosteroidov brejim živalim lahko povzroči nepravilnosti pri razvoju ploda, vključno z razcepljenim nebom (volčjim žrelom), upočasnitvijo rasti znotraj maternice in vplivi na rast in razvoj možganov. Ker pa študije vpliva kortikosteroidov na razmnoževanje pri ljudeh niso bile izvedene, ni dokazov, da kortikosteroidi povzročajo večjo pogostnost pojavljanja prirojenih anomalij, kot je volčje žrelo/zajčja ustnica pri človeku. Vendar pa, če se uporabljajo daljša obdobja ali ponavljajoče med nosečnostjo, kortikosteroidi lahko povečajo tveganje za upočasnitev rasti znotraj maternice. Nosečnice je treba skrbno spremljati za pojav zastajanja tekočine ali preeklampsije. Do pojava hipoadrenalizma lahko teoretično pride pri novorojenčku po izpostavljenosti kortikosteroidom pred rojstvom, vendar običajno spontano izzveni po rojstvu in je le redko klinično pomemben. Kot velja za vsa zdravila se sme tudi kortikosteroide predpisati le v primeru, da so koristi za mater in otroka večje od tveganj. Kadar pa se uporabi kortikosteroidov ni mogoče izogniti, je mogoče bolnice, pri katerih nosečnost poteka normalno, zdraviti kot da ne bi bile noseče.

Dojenje

Kortikosteroidi se izločajo v materino mleko, vendar pa za hidrokortizon podatkov ni na voljo. Pri dojenčkih mater, ki jemljejo velike odmerke sistemskih kortikosteroidov daljša obdobja, je lahko prisotna določena stopnja zavrtja skorje nadledvične žleze. Materam, ki jemljejo farmakološke odmerke kortikosteroidov, je treba svetovati, naj ne dojijo. Zdravljenje matere naj bo skrbno dokumentirano v zdravstveni kartoteki dojenega otroka kot pomoč pri spremljanju.

Plodnost

Pri bolnicah z insuficienco nadledvične žleze je bilo dokazano, da imajo manjše število nosečnosti, kar je najverjetneje zaradi osnovne bolezni, ni pa nobenih znakov, da bi hidrokortizon v odmerkih, ki se uporabljajo za nadomestno terapijo, vplival na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Hidrokortizon ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Hidrokortizon lahko povzroči utrujenost, vrtoglavico, izgubo vidnega polja in propadanje ter oslabelelost mišic. Če pri bolnikih pride do teh pojavov, ne smejo voziti ali upravljati strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Pojavnost pričakovanih neželenih učinkov, vključno z zavrtjem osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, je sorazmerna z relativno jakostjo zdravila, odmerjanjem, časom dajanja zdravila in trajanjem zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),

zelo redki ($< 1/10.000$),

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, ki bi lahko bili povezani z dolgotrajno sistemsko uporabo kortikosteroidov:

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Neznana	Okužba ^a .
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Neznana	Levkocitoza, eritrocitoza in granulocitoza, limfom in eozinopenija.
Bolezni imunskega sistema	Neznana	Poročali so o preobčutljivosti, vključno z anafilakso.
Bolezni endokrinega sistema	Neznana	Povečana ali zmanjšana gibljivost in število spermijev, menstrualne nepravilnosti, amenoreja, razvoj Cushingoidnega stanja, sekundarna neodzivnost skorje nadledvične žleze in hipofize (predvsem v obdobjih stresa, kot na primer ob poškodbah, kirurških posegih ali bolezni), zmanjšanje tolerance na ogljikove hidrate, manifestacije latentne sladkorne bolezni, hiperglikemija, povečane potrebe po insulinu ali peroralnih antidiabetičnih zdravilih pri sladkorni bolezni, hirsutizem.
Presnovne in prehranske motnje	Neznana	Zadrževanje natrija, zadrževanje tekočine, hipokaliemija, hipokaliemična alkalozna, povečano izločanje kalcija, negativna bilanca dušika zaradi razgradnje beljakovin, povečan apetit, centripetalna debelost (obraz, trup), povečana zaradi povečanega apetita.
Psihiatrične motnje	Neznana	Psihične motnje, psihološka odvisnost, depresija, nespečnost. Poročali so o široki paleti psihiatričnih reakcij, vključno s čustvenimi

		motnjami (na primer razdražljivo, evforično, depresivno in nestabilno razpoloženje ter samomorilne misli), psihotičnimi reakcijami (vključno z manijo, prividi, halucinacijami in poslabšanjem shizofrenije), poslabšanjem epilepsije, vedenjskimi motnjami, razdražljivostjo, anksioznostjo, motnjami spanja in kognitivnimi motnjami, vključno z zmedenostjo in amnezijo ^b .
Bolezni živčevja	Neznana	Konvulzije, zvišan intrakranialni tlak z edemom papile vidnega živca (pseudotumor cerebri) običajno po zdravljenju, vrtoglavica, glavobol, splošno slabo počutje, nespečnost.
Očesne bolezni	Neznana	Posteriorna subkapsularna siva mrena, povišan tlak v očesu, edem papile vidnega živca, stanjšanje roženice ali beločnice, poslabšanje oftalmološke virusne ali glivične bolezni, glavkom, eksoftalmus, zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4).
Srčne bolezni	Neznana	Pretrganje miokarda po nedavnem miokardnem infarktu (glejte poglavje 4.4), kongestivno srčno popuščanje pri občutljivih bolnikih, hipertrofična kardiomiopatija pri nedonošenčkih.
Žilne bolezni	Neznana	Trombembolija, hipertenzija.
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Neznana	Kolcanje.
Bolezni prebavil	Neznana	Želodčna razjeda z možno perforacijo in krvavitvijo, perforacija tankega in debelega črevesja, še zlasti pri bolnikih z vneto

		črevesno boleznijo, pankreatitis, napihnjenost trebuha, ulcerozni ezofagitis, dispepsija, kandidoza požiralnika, siljenje na bruhanje (navzea).
Bolezni kože in podkožja	Neznana	Atrofija kože z velikimi modricami (»hitro nastajanje modric na koži«), upočasnjeno celjenje ran, tanka, občutljiva koža, petehije in ekhimoze, eritem, strije, teleangiektazija, akne, povečano znojenje, možno zavrtje reakcij pri kožnih testih, druge kožne reakcije, kot so alergijski dermatitis, koprivnica, angionevrotski edem.
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Neznana	Šibkost mišic, steroidna miopatija, izguba mišične mase, osteoporoza (predvsem pri ženskah, ki so v obdobju po menopavzi), kompresijski zlomi vretenc, aseptična nekroza glave stegenice in glave nadlahtnice, patološki zlomi dolgih kosti, avaskularna osteonekroza, pretrganje tetive, zaostajanje v rasti pri otrocih.
Preiskave	Neznana	Zvečanje telesne mase.

a. Zmanjšana odpornost, kar poveča tveganje za okužbe (oportunistične), neugoden potek okužb (sepsa in reaktivacija latentne tuberkuloze in parazitskih okužb, kot sta amebiaza in strongiloidoza). Prikrivanje opozorilnih simptomov sepse in perforacije (glejte poglavje 4.4).

b. Reakcije so pogoste in se lahko pojavijo tako pri odraslih kot pri otrocih. Pri odraslih so pogostnost pojavljanja hudih reakcij ocenili na 5-6 %.

Po odtegnitvi kortikosteroidov so poročali o psiholoških učinkih.

Odtegnitveni simptomi:

Prehitro zmanjšanje odmerka kortikosteroida po dolgotrajnem zdravljenju lahko privede do akutne ledvične insuficience, hipotenzije in smrti (glejte poglavje 4.4). Lahko pride tudi do odtegnitvenega sindroma, vključno s povišano telesno temperaturo, mialgijo, artralgiijo, rinitisom, konjunktivitisom, bolečimi in srbečimi kožnimi vozlički in izgubo telesne mase.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila.

Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročila o akutni toksičnosti in/ali smrtih po prevelikem odmerjanju glukokortikoidov so redka. Protistrup ni na voljo.

Simptomi

Prevelik odmerek zdravila lahko povzroči slabost in bruhanje, zadrževanje natrija in vode, hiperglikemijo in občasne gastrointestinalne krvavitve.

Ukrepanje

Pri reakcijah zaradi kronične zastrupitve zdravljenje verjetno ni indicirano, razen če je bolnikovo stanje tako, da bi bil zaradi njega nenavadno občutljiv za neugodne učinke kortikosteroidov. V tem primeru je po potrebi treba začeti s simptomatskim zdravljenjem, za preprečevanje gastrointestinalne krvavitve pa se lahko da cimetidin (200-400 mg v obliki počasne intravenske injekcije vsakih 6 ur) ali ranitidin (50 mg v obliki počasne intravenske injekcije vsakih 6 ur).

Anafilaktične in preobčutljivostne reakcije se lahko zdravi z adrenalinom, umetnim dihanjem z nadtlakom in aminofilinom. Bolnik mora biti na toplem in umirjen.

Biološki razpolovni čas hidrokortizona je približno 100 minut.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje; Glukokortikoidi
Oznaka ATC: H02AB09

Hidrokortizon je glukokortikoid. Glukokortikoidi so steroidi skorje nadledvične žleze, tako naravni kot sintetični, ki se hitro absorbirajo iz prebavnega trakta.

Domneva se, da je hidrokortizon najpomembnejši kortikosteroid, ki ga izloča skorja nadledvične žleze. Naravno pojavljajoča se glukokortikosteroida (hidrokortizon in kortizon), ki zadržujeta tudi sol, se uporabljata kot nadomestno zdravljenje pri stanjih, značilnih za primanjkljaj hormonov skorje nadledvične žleze. Uporabljata se tudi zaradi njihovih močnih protivnetnih učinkov pri motnjah na številnih organskih sistemih. Glukokortikoidi povzročajo

izrazite in raznolike presnovne učinke. Poleg tega spremenijo imunske odzive telesa na različne dražljaje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Hidrokortizon se hitro absorbira iz prebavnega trakta, 90 % ali več učinkovine pa se reverzibilno veže na beljakovine.

Pri vezavi gre za dve beljakovinski frakciji. En globulin, ki veže kortikosteroide, je glikoprotein; drugi je albumin.

Biotransformacija in izločanje

Hidrokortizon se presnavlja v jetrih in v večini telesnih tkiv v hidrogenirane in razgrajene oblike, kot so tetrahidrokortizon in tetrahidrokortizol, ki se izločajo z urinom, večinoma vezani kot glukuronidi, skupaj z zelo majhnim deležem nespremenjenega hidrokortizona.

Razpolovni čas hidrokortizona je približno 1,5 ure.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dajanje kortikosteroidov brejim živalim lahko povzroči nepravilnosti pri razvoju ploda, vključno z razcepljenim nebom, upočasnitvijo rasti znotraj maternice in vplivi na rast in razvoj možganov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Laktoza monohidrat
Krompirjev škrob
Želatina
Smukec
Magnezijev stearat
Natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVdC//Al pretisni omot z 20 tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Altamedics d.o.o.
Ameriška ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02274/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 12. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 25. 11. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 10. 2022