

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HYDROCORTISONE MEDOCHEMIE 100 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg hydrokortisonu ve formě natrium-hydrokortison-sukcinátu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 7,65 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok

Bílý nebo skoro bílý, hygroskopický amorfní prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Substituční léčba primární adrenokortikální insuficience (Addisonova choroba a adrenogenitální syndrom) a sekundární adrenokortikální insuficience (v důsledku (pan)hypopituitarismu). V prvním případě má být kombinována s mineralokortikoidem.

HYDROCORTISONE MEDOCHEMIE je indikován ve všech stavech, kdy je nezbytný rychlý a silný účinek kortikosteroidů jako např.:

- při závažných exacerbacích chronického plicního onemocnění (astma, bronchitida, emfyzém)
- při astmatickém záchvatu
- jako podpůrná léčba při závažných anafylaktických reakcích

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

HYDROCORTISONE MEDOCHEMIE lze podávat intravenózně nebo intramuskulárně nebo intravenózní infuzí. Intravenózní injekce je nejčastější pro zahájení léčby v nouzových situacích. Po této počáteční fázi je třeba zvážit použití injekčního přípravku s delším účinkem nebo perorálního přípravku. Doba trvání intravenózního podání závisí na dávce; může se pohybovat od 30 sekund (např. 100 mg) do 10 minut (např. 500 mg nebo více).

Dávka přípravku má být stanovena individuálně podle indikace, závažnosti, stavu pacienta a jeho reakce na léčbu. Je třeba průběžně posuzovat poměr přínosů a rizik u každého pacienta zvlášť.

Pokud je to možné, má být použití kortikosteroidů omezeno na co nejnížší možnou dávku po co nejkratší dobu. Vhodná udržovací dávka má být stanovena postupným snižováním počáteční dávky v pravidelných časových intervalech, dokud se nedosáhne nejnížší dávky, která zajistí dostatečnou klinickou odpověď.

Obecně má být léčba vysokými dávkami kortikosteroidů jen do stabilizace stavu pacienta (obvykle ne déle než 48–72 hodin). Krátkodobá léčba vysokými dávkami glukokortikoidů je někdy spojena s nežádoucími účinky, může dojít k vzniku žaludečních vředů. Je doporučeno preventivní užívání antacid.

Při terapii vysokými dávkami hydrokortisonu i po uplynutí 48–72 hodin, může dojít k hypernatremii. Za takovýchto okolností je žádoucí nahradit hydrokortison jiným kortikosteroidem, jako je natrium-methylprednisolon-sukcinát, který má menší retenční účinek sodíku nebo vůbec žádný.

Pokud má být dlouhodobá léčba hydrokortisonem ukončena, je doporučeno postupně snížit dávku než ho náhle vysadit (viz bod 4.4).

Počáteční dávka je obvykle 100–500 mg nebo více v závislosti na závažnosti stavu. Tato dávka může být opakována v intervalech 2, 4 nebo 6 hodin podle klinického stavu pacienta. Léčba kortikosteroidy je podpůrná a nenahrazuje standardní léčbu.

Hydrokortison může mít zesílený účinek u pacientů s onemocněním jater, protože metabolismus a eliminace hydrokortisonu jsou u těchto pacientů významně sníženy. Je třeba zvážit snížení dávky.

Pediatrická populace

Dávkování hydrokortisonu u pediatrické populace se určuje spíše podle závažnosti onemocnění a reakce pacienta než podle věku nebo tělesné hmotnosti. Dávka může být snížena, nemá však nikdy klesnout pod 25 mg denně.

Způsob podání

Pokyny k rekonstituci a ředění léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje podávat intratekálně ani epidurálně.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- akutní infekce: virové infekce nebo systémové mykózy (pro bakteriální infekce viz bod 4.4)
- žaludeční a dvanáctníkové vředy
- infekce tropickými parazity
- očkování živými nebo atenuovanými viry při imunosupresivních dávkách glukokortikoidů (viz také bod 4.4)
- epidurální podání
- obecná kontraindikace a opatření týkající se systémové léčby glukokortikoidy platí i pro hydrokortison

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné klinické příhody (včetně arachnoiditidy, meningitidy, paraplegie a syndromu cauda equina) byly hlášeny v souvislosti s intratekálním podáním. Riziko intratekálního podání má být proto zvažováno pouze v případě, že jiné způsoby podání nejsou možné.

Obecné

Protože komplikace léčby glukokortikoidy závisí na dávce a délce léčby, musí být v každém jednotlivém případě provedeno posouzení poměru přínosu a rizika s ohledem na dávku a délku léčby a na to, zda má být použito denní nebo intermitentní podávání.

K dosažení kontroly nad léčeným stavem má být použita nejnižší možná dávka kortikosteroidu. Jakmile je to možné, má být dávka postupně snižována.

Kyselina acetylsalicylová a nesteroidní protizánětlivé přípravky mají být při současném podávání s kortikosteroidy používány s opatrností (viz bod 4.5).

Imunosupresivní účinky / zvýšená náchylnost k infekcím

Glukokortikoidy mohou zvyšovat náchylnost k infekcím, maskovat některé příznaky infekce a během jejich používání se mohou objevit nové infekce. V případě bakteriálních infekcí má být, pokud je to možné, nejprve určen původce. Následně má být infekce léčena před zahájením podávání glukokortikoidů. Pod vlivem glukokortikoidů může být snížena rezistence a může být obtížné lokalizovat infekci.

Infekce způsobené všemi typy patogenů, včetně virů, bakterií, hub, protozoí a helmintů, mohou být spojeny s použitím glukokortikoidů jako monoterapie, ale také v kombinaci s jinými imunosupresivními látkami, které ovlivňují buněčnou a humorální imunitu a funkci neutrofilů. Tyto infekce mohou být mírné, ale i závažné nebo dokonce fatální. Výskyt infekčních komplikací je častější při vyšších dávkách glukokortikoidů.

Očkování živými nebo atenuovanými vakcínami je u pacientů léčených imunosupresivními dávkami glukokortikoidů kontraindikováno. Inaktivované vakcíny mohou být podány, avšak odpověď na ně může být snížena. Očkování živými nebo atenuovanými vakcínami není kontraindikováno u pacientů léčených neimunosupresivními dávkami glukokortikoidů.

Použití natrium-hydrokortison-sukcinátu u aktivní tuberkulózy má být omezeno na případy fulminantní nebo diseminované tuberkulózy, kdy je glukokortikoid podáván v kombinaci s odpovídající antituberkulózní léčbou.

Pacienti s latentní tuberkulózou nebo tuberkulinovou reaktivitou mají být během kortikoterapie pečlivě sledováni z důvodu možného reaktivování onemocnění. Při dlouhodobé léčbě glukokortikoidy mají tito pacienti dostávat chemoprophylaxi.

U pacientů léčených glukokortikoidy byl hlášen výskyt Kaposiho sarkomu. Přerušení léčby může vést ke klinické remisi.

Publikace týkající se použití kortikosteroidů u septického šoku ukazují jak příznivé, tak i nežádoucí účinky. Rutinní používání u septického šoku se nedoporučuje. Nicméně nedávné studie naznačují, že doplňková terapie kortikosteroidy může být prospěšná u pacientů se septickým šokem trpících adrenální insuficiencí. Zejména delší podávání (5–11 dní) nízkých dávek kortikosteroidů může snížit mortalitu, a to zejména u pacientů se septickým šokem vyžadujícím vazopresory.

Účinky na imunitní systém

Mohou se vyskytnout alergické reakce. Vzhledem k tomu, že byly hlášeny vzácné případy kožních reakcí a anafylaktických/anafylaktoidních reakcí (např. bronchospasmus) u pacientů léčených parenterálními glukokortikoidy, mají být před podáním léčivého přípravku přijata vhodná preventivní opatření, zejména pokud měl pacient v anamnéze alergickou reakci na léčivý přípravek.

Endokrinní účinky

U pacientů vystavených neobvyklému stresu během léčby glukokortikoidy (operace, trauma, infekce) má být podána zvýšená dávka rychle působících glukokortikoidů před, během a po stresové situaci. Pacienti, kteří byli po léčbě glukokortikoidy vystaveni silnému stresu, mají být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví příznaky adrenální insuficience.

Dlouhodobé podávání farmakologických dávek kortikosteroidů může vést k potlačení hypotalamo-hypofyzárně-adrenální osy (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA osa) (sekundární adrenokortikální insuficience). Stupeň a trvání insuficience se liší mezi pacienty dle dávky, frekvence, čas podání a délky léčby. Při náhlém vysazení u pacientů se sekundární adrenální insuficiencí může dojít k akutní adrenální insuficienci (Addisonova krize), která může být fatální. U těchto pacientů má být léčba ukončována postupným snižováním dávky. Tento typ relativní insuficience může přetrvávat i několik měsíců po ukončení léčby. V jakékoli stresové situaci během tohoto období má být hormonální léčba obnovena.

Může se vyskytnout také syndrom z vysazení steroidů, jehož příznaky zahrnují anorexii, nauzeu, zvracení, letargii, bolest hlavy, horečku, artralgiu, olupování kůže, myalgiu, úbytek tělesné hmotnosti a/nebo hypotenzi.

Glukokortikoidy mohou vyvolat nebo zhoršit Cushingův syndrom, proto se nemají používat u pacientů s Cushingovou chorobou.

Účinek kortikosteroidů je zesílen u pacientů s hypotyreózou. U pacientů s hypertyreózou nebo hypotyreózou je třeba během léčby kortikosteroidy sledovat substituční terapii hormony štítné žlázy. U pacientů s hypertyreózou a s hypokalemií vyvolanou hydrokortisonem se může vyskytnout tyreotoxická periodická paralýza (thyrotoxic periodic paralysis, TPP). Podezření na TPP je nutno zvážit u pacientů léčených hydrokortisonem, kteří vykazují známky nebo příznaky svalové slabosti, zejména pak u pacientů s hypertyreózou.

Pokud existuje podezření na TPP, je nutno ihned sledovat hladiny draslíku v krvi a adekvátně je upravit, aby se zajistilo obnovení normálních hladin draslíku v krvi.

Metabolismus a výživa

Kortikosteroidy, včetně hydrokortisonu, mohou zvyšovat hladinu glukózy v krvi, zhoršovat diabetes mellitus a zvyšovat riziko jeho vzniku při dlouhodobé léčbě.

Psychologické účinky

Během léčby glukokortikoidy se mohou objevit psychické poruchy, od euforie, nespavosti, výkyvů nálady, změn osobnosti a těžké deprese až po zřetelné psychotické příznaky. Glukokortikoidy mohou také zhoršit již existující emoční nestabilitu a psychotické sklony.

Používání systémových steroidů může potenciálně způsobit závažné psychologické nežádoucí účinky. Příznaky se obvykle objevují během několika dnů nebo týdnů po zahájení léčby. Většina nežádoucích účinků zmizí po snížení dávky nebo vysazení léku, může však být nutná specifická léčba.

Byly hlášeny psychologické účinky po vysazení kortikosteroidní terapie, jejich četnost není známa. Pacienti/pečovatelé mají být povzbuzováni k vyhledání lékařské péče, pokud se u pacienta objeví psychologické příznaky, zejména pokud existuje podezření na depresi nebo sebevražedné myšlenky. Pacienti/pečovatelé si mají být vědomi možných psychiatrických poruch, které se mohou vyskytnout během nebo bezprostředně po snížení dávky/vysazení systémové steroidní léčby.

Účinky na nervový systém

Kortikosteroidy je třeba používat opatrně u pacientů s epileptickými záchvaty.

Kortikosteroidy je třeba používat opatrně u pacientů s onemocněním myasthenia gravis (viz také myopatie v části Účinky na pohybový aparát).

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky související s intratekálním/epidurálním podáním (viz bod 4.8).

U pacientů používajících kortikosteroidy především při dlouhodobém používání ve vysokých dávkách byla hlášena epidurální lipomatóza.

Účinky na oči

Vzhledem k riziku perforace rohovky je třeba glukokortikoidy při oční infekci virem herpes simplex používat s opatrností. Pravidelné oční prohlídky jsou doporučeny.

Dlouhodobé používání kortikosteroidů může způsobit zadní subkapsulární kataraktu, stejně tak nukleární kataraktu (zejména u dětí), exoftalmus nebo zvýšený nitrooční tlak, což může vést k glaukomu s možným poškozením zrakových nervů. U pacientů používajících glukokortikoidy může být také zvýšené riziko vzniku sekundárních plísňových a virových infekcí oka.

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná

onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů. Centrální serózní chorioretinopatie může vést k odchlípení sítnice.

Účinky na srdce

Vzhledem k nežádoucím účinkům kortikosteroidů na kardiovaskulární systém, jako jsou dyslipidemie a hypertenze, je u léčených pacientů s již existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory zvýšené riziko dalších kardiovaskulárních nežádoucích účinků v případě vysokých dávek a dlouhodobého používání. U rizikových pacientů jsou dodatečné kontroly doporučeny.

Systémové kortikosteroidy se mají používat opatrně a pouze v případě, že je to při městnavém srdečním selhání nezbytně nutné.

Účinky na krevní cévy

Při používání kortikosteroidů byly hlášeny případy trombóz, včetně žilní tromboembolie (viz bod 4.8). Z tohoto důvodu musí být kortikosteroidy používány s opatrností u pacientů s tromboembolickými poruchami nebo u pacientů s predispozicí k těmto poruchám.

U pacientů s hypertenzí musí být kortikosteroidy používány s opatrností.

Účinky na gastrointestinální trakt

Vysoké dávky kortikosteroidů mohou vyvolat akutní pankreatitidu.

Léčba glukokortikoidy může maskovat příznaky (peptického) vředu, což může vést k perforaci nebo krvácení bez výrazné bolesti. Léčba glukokortikoidy může maskovat peritonitidu nebo jiné příznaky související s gastrointestinálními poruchami, jako je perforace, obstrukce nebo pankreatitida. V kombinaci s nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) se zvyšuje riziko vzniku gastrointestinálních vředů.

Pokud existuje možnost hrozící perforace, abscesu nebo jiné pyogenní infekce musí se u nespecifické ulcerózní kolitidy glukokortikoidy používat s opatrností. Opatrnost se doporučuje také v případě divertikulitidy, nedávné střevní anastomózy nebo aktivního či latentního peptického vředu.

Účinky na játra

U pacientů s onemocněním jater může mít hydrokortison zesílený účinek, protože u těchto pacientů jsou metabolismus a vylučování hydrokortisonu významně sníženy. Je třeba zvážit snížení dávky.

Účinky na pohybový aparát

Při používání vysokých dávek glukokortikoidů byla popsána akutní myopatie, obvykle u pacientů s poruchami neuromuskulární transmise (např. myasthenia gravis) nebo u pacientů souběžně léčených anticholinergními léky, jako jsou neuromuskulární blokátory (např. pankuronium). Jedná se o generalizovanou myopatii, která může postihnout oční a dýchací svaly a může vést ke kvadruparéze. Může dojít ke zvýšení koncentrace kreatinínázy. Zlepšení nebo zotavení klinického obrazu může trvat týdny až roky po vysazení glukokortikoidů.

Osteoporóza je častým, ale zřídka rozpoznávaným nežádoucím účinkem souvisejícím s dlouhodobým používáním vysokých dávek glukokortikoidů.

Poruchy ledvin a močových cest

Kortikosteroidy musí být používány s opatrností u pacientů s poškozením ledvin.

Vyšetření

Při podávání hydrokortisonu pacientům s městnavým srdečním selháním je třeba postupovat opatrně kvůli mineralokortikoidnímu účinku hydrokortisonu.

Hydrokortison může způsobit zvýšení krevního tlaku, zadržování vody a solí a zvýšené vylučování draslíku. Může být nutná bezsodíková dieta a suplementace draslíku. Všechny glukokortikoidy zvyšují vylučování vápníku.

Zranění, otravy a pooperační komplikace

Multicentrická studie prokázala u pacientů léčených natrium-methylprednisolon-sukcinátem ve srovnání s placebem zvýšenou úmrtnost 2 týdny a 6 měsíců po úrazu. Systémové kortikosteroidy nejsou indikovány, a proto se nesmí podávat k léčbě traumatického poranění mozku. Příčinná souvislost s léčbou natrium-methylprednisolon-sukcinátem nebyla prokázána.

Ostatní

Současná léčba inhibitory CYP3A, včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat, pravděpodobně zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Těto kombinaci je třeba se vyhnout, pokud přínosy nepřevažují nad zvýšeným rizikem systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů; v takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.

Po podání systémových kortikosteroidů byla hlášena feochromocytomová krize, která může být fatální. Kortikosteroidy mají být podávány pacientům s podezřením na feochromocytom nebo s diagnostikovaným feochromocytomem pouze po adekvátním zvážení rizik a přínosů.

V postmarketingových zkušenostech byl hlášen syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS) u pacientů s malignitami, včetně hematologických malignit a solidních nádorů, po použití systémových kortikosteroidů samotných nebo v kombinaci s jinými chemoterapeutickými látkami.

Pacienti s vysokým rizikem TLS, jako jsou pacienti s nádory s vysokou rychlostí proliferace, vysokou nádorovou zátěží a vysokou citlivostí na cytotoxické látky, musí být pečlivě sledováni a musí se zavést vhodná preventivní opatření.

Pediatrická populace

U dětí, které jsou dlouhodobě léčeny glukokortikoidy v rozdělených denních dávkách, může dojít k zpomalení růstu. Tento režim je oprávněný pouze u velmi závažných indikací.

K prevenci zpomalení růstu, je nutné u dětí, a to ještě více než u dospělých, usilovat o rozložení dávek. Růst a vývoj kojenců, předškolních dětí a dětí podstupujících dlouhodobou kortikosteroidovou léčbu je třeba pečlivě sledovat.

U kojenců a dětí dlouhodobě léčených kortikosteroidy existuje zvýšené riziko zvýšeného intrakraniálního tlaku.

Vysoké dávky kortikosteroidů mohou u dětí způsobit pankreatitidu.

Po podání hydrokortisonu předčasně narozeným dětem byla hlášena hypertrofická kardiomyopatie. Proto musí být provedeno odpovídající diagnostické vyšetření a sledování srdeční funkce a struktury.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Hydrokortison se metabolizuje pomocí 11 β -hydroxysteroiddehydrogenázy typu 2 (11 β -HSD2) a enzymu CYP3A4 cytochromu P450 (viz bod 5.2).

Inhibitory CYP3A4

Mohou snížit jaterní clearance a zvýšit plazmatické koncentrace hydrokortisonu. Při současném podávání s inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klarithromycin a grapefruitový džus) musí být snížena dávka hydrokortisonu, aby se předešlo steroidní toxicitě.

Induktory CYP3A4

Mohou zvýšit jaterní clearance a snížit plazmatické koncentrace hydrokortisonu. Při souběžném podávání s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital a fenytoin) musí být zvýšena dávka hydrokortisonu, aby bylo dosaženo požadovaného výsledku.

Substráty CYP3A4

Současné podávání jiného substrátu CYP3A4 může ovlivnit jaterní clearance hydrokortisonu, což si vyžádá odpovídající úpravu dávky. Při současném podávání může být vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků jednotlivých léčiv.

Nežádoucí účinky nesouvisející s CYP3A4

Další interakce a nežádoucí účinky vyskytující se u hydrokortisonu jsou popsány v tabulce 1 níže.

Tabulka 1 Důležité interakce/nežádoucí účinky léků nebo látek v kombinaci s hydrokortisonem

<i>Třída léčiv nebo typ</i> - Léčivá látka	<i>Typ interakce/nežádoucí účinek</i>
<i>Antibiotika</i> - Isoniazid	CYP3A4 inhibitor
<i>Antibiotika, Antituberkulotika</i> - Rifampicin	CYP3A4 induktor
<i>Antikoagulancia (perorální)</i>	Vliv kortikosteroidů na antikoagulancia je různý. Byla hlášena jak zvýšená tak i snižená antikoagulační aktivita při současném užívání s kortikosteroidy. Pro dosažení správného antikoagulačního účinku je doporučeno vždy sledovat stupeň srážlivosti krve.
<i>Antikonvulziva</i> - Karbamazepin	CYP3A4 induktor (a substrát)
<i>Antikonvulziva</i> - Fenobarbital - Fenytoin	CYP3A4 induktory
<i>Anticholinergika</i> - Neuromuskulární blokátory	Kortikosteroidy mohou ovlivnit účinek anticholinergik: 1. Byla hlášena akutní myopatie při dlouhodobém používání vysokých dávek kortikosteroidů a anticholinergik jako jsou neuromuskulární blokátory (viz bod 4.4) 2. Byl hlášen antagonistický účinek neuromuskulárních blokátorů (pankuronium, vekuronium) u pacientů používajících současně kortikosteroidy a neuromuskulární blokátory. Tato interakce může nastat se všemi kompetitivními neuromuskulárními blokátory.
<i>Inhibitory acetylcholinesterázy</i>	Kortikosteroidy mohou snížit účinky anticholinesterázy u myastenia gravis.
<i>Antidiabetika</i>	Kortikosteroidy mohou zvýšit hladinu cukru v krvi, proto je důležité upravit dávku antidiabetik.
<i>Antiemetika</i> - Aprepitant - Fosaprepitant	CYP3A4 inhibitory (a substráty)

<i>Antimykotika</i> - Itrakonazol - Ketokonazol	CYP3A4 inhibitory (a substráty)
<i>Antivirotika</i> - Inhibitory HIV proteázy	CYP3A4 inhibitory (a substráty) 1. Inhibitory proteázy jako jsou indinavir nebo ritonavir, mohou zvýšit koncentraci kortikosteroidů. 2. Kortikosteroidy mohou zvýšit metabolizaci inhibitorů HIV proteázy a tím snížení jejich koncentrace v plazmě.
<i>Farmakokinetické enhancery</i> - Kobicistat	CYP3A4 inhibitory
<i>Inhibitory aromatázy</i> - Aminogluthethimid	Adrenální suprese navozená aminogluthethidem může zhoršit endokrinní změny způsobené dlouhodobou léčbou glukokortikoidy
<i>Blokátor kalciových kanálů</i> - Diltiazem	CYP3A4 inhibitor (a substrát)
<i>Kardiogenní glykosidy</i> - Digoxin	Současné používání kortikosteroidů s kardiogenními glykosidy může zvýšit riziko arytmií nebo toxicity digoxinu spojenou s hypokalemií. Je nutné pečlivě sledovat sérové hladiny elektrolytů hlavně draslíku u pacientů používající tyto léky současně.
<i>Estrogeny (včetně perorální antikoncepci obsahující estrogen)</i>	CYP3A4 inhibitory (a substráty) Estrogeny mohou zvýšit účinek hydrokortisonu zvýšením koncentrace transkortinu a tím snižují množství hydrokortisonu k metabolizaci. Při přidání nebo odebrání estrogenů z pravidelného dávkovacího režimu je nutná úprava dávky hydrokortisonu.
Grapefruitový džus	CYP3A4 inhibitor
<i>Imunosupresiva</i> - Cyklosporin	CYP3A4 inhibitor (a substrát) Současné používání může zvýšit aktivity jak cyklosporinu tak i kortikosteroidů. Při současném používání byly hlášeny křeče.
Imunosupresiva - Cyklofosfamid - Takrolimus	CYP3A4 substráty
<i>Makrolidová antibiotika</i> - Klarithromycin - Erythromycin	CYP3A4 inhibitory (a substráty)
<i>Makrolidová antibiotika</i>	CYP3A4 inhibitor

- Troleandomycin	
<i>NSAID (nesteroidní antiflogistika)</i> - vysoká dávka kyseliny acetylsalicylové	1. Při současném používání kortikosteroidů a NSAID je zvýšené riziko krvácení a vředu v gastrointestinálním traktu. 2. Kortikosteroidy mohou zvyšovat clearance vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové, což může vést ke snížení plazmatických hladin salicylátu. Ukončení léčby kortikosteroidy může vést ke zvýšení plazmatických hladin salicylátu a ke zvýšenému riziku toxicity salicylátu.
<i>Látky snižující hladinu draslíku</i>	U pacientů používajících současně kortikosteroidy a látky snižující hladinu draslíku (jako jsou diuretika) je nutné sledovat známky hypokalemie. Při současném používání kortikosteroidů a amfotericinu B, xanthinů nebo beta-2 agonistů existuje také zvýšené riziko hypokalemie. Byly hlášeny případy, kdy současné používání amfotericinu B a hydrokortisonu vedlo ke zvětšení srdce a městnavému srdečnímu selhání.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro používání hydrokortisonu během těhotenství. Studie na zvířatech ukázaly teratogenitu ve formě rozštěpu patra. Tato reakce byla především u myši. Nicméně, bezpečnostní data ohledně těhotenství u žen jsou omezená. Hydrokortison lze použít pouze v případě, že je to nezbytně nutné. Vzhledem k riziku adrenokortikální insuficience u novorozenců je třeba se co nejvíce vyvarovat dlouhodobému používání vyšších dávek.

Kojení

Kortikosteroidy se vylučují do mateřského mléka, proto je při použití hydrokortisonu nutné pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik pro matku i dítě.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o nežádoucích účincích kortikosteroidů na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je třeba vzít v úvahu možné nežádoucí účinky tohoto léčivého přípravku, jako jsou poruchy zraku, svalová slabost, změny nálady (euforie a deprese) a křeče, které mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Při kontraindikovaném intratekální/epidurálním podání byly hlášeny následující nežádoucí účinky: arachnoiditida, funkční gastrointestinální poruchy/dysfunkce močového měchýře, bolesti hlavy, meningitida, paraparéza/paraplegie, křeče, poruchy citlivosti. Frekvence těchto nežádoucích účinků není známa.

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly pozorovány po parenterálním podávání kortikosteroidů. Uvedení nežádoucího účinku v tomto přehledu, neznamená, že byl při používání hydrokortisonu skutečně zaznamenán. Frekvence níže uvedených nežádoucích účinků nelze z dostupných údajů určit, a proto je uvedena v tabulce jako není známo.

Léčba kortikosteroidy může i při nízkých dávkách způsobit následující nežádoucí účinky

Tabulka 2 Přehled nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)
<i>Infekce a infestace</i>	oportunní infekce, maskovaná infekce, infekce (aktivace infekce, včetně reaktivace tuberkulózy)
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>	Kaposiho sarkom, feochromocytomová krize
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	leukocytóza
<i>Poruchy imunitního systému</i>	léková hypersenzitivita, anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce
<i>Endokrinní poruchy</i>	Cushingův syndrom, sekundární potlačení hypotalamo-hypofýzární-adrenální osy, syndrom z vysazení
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	metabolická acidóza, retence sodíku, retence tekutin, hypokalemická alkalóza, dyslipidemie, snížená tolerance glukózy se zvýšenou potřebou inzulínu (nebo perorálních antidiabetik), lipomatóza, zvýšená chuť k jídlu
<i>Psychiatrické poruchy</i>	afektivní poruchy (včetně deprese, euforické nálady, lability nálady, závislosti na návykových látkách, sebevražedných myšlenek), psychotické poruchy (včetně mánie, bludů, halucinací a schizofrenie), duševní poruchy, změny osobnosti, zmatený stav, úzkost, výkyvy nálady, abnormální chování, nespavost, podrážděnost, zhoršení již existujícího psychotického chování
<i>Poruchy nervového systému</i>	epidurální lipomatóza, zvýšený intrakraniální tlak, benigní intrakraniální hypertenze, křeče, amnézie, kognitivní poruchy, závratě, bolest hlavy
<i>Poruchy oka</i>	chorioretinopatie, katarakta, zelený zákal, exoftalmus, rozmazané vidění (viz bod 4.4)
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	závratě
<i>Srdeční poruchy</i>	měsťnavé srdeční selhání u predisponovaných pacientů
<i>Cévní poruchy</i>	trombóza, hypertenze, hypotenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	plicní embolie, gasping syndrom, škytavka
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	žaludeční vřed (s možnou perforací a krvácením), perforace střeva, žaludeční krvácení, pankreatitida, ezofagitida, abdominální distenze, bolest břicha, průjem, dyspepsie, nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	angioedém, hirsutismus, petechie, ekchymóza, atrofie kůže, erytém, nadměrné pocení, kožní strie, vyrážka, svědění, kopřivka, akné

Třídy orgánových systémů	Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	svalová slabost, myalgie, myopatie, svalová atrofie, osteoporóza, osteonekróza, patologická zlomenina, neuropatická artropatie, artralgie, zpomalený růst, kompresivní zlomenina obratle, ruptura šlachy
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	nepravidelná menstruace
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	zhoršené hojení, periferní otoky, únava, malátnost, reakce v místě vpichu
<i>Vyšetření</i>	zvýšený nitrooční tlak, snížená tolerance na sacharidy, snížená hladina draslíku v krvi, zvýšená hladina vápníku v moči, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, potlačení reakcí na kožní testy, zvýšení tělesné hmotnosti

Pediatrická populace

Infekce, které jsou při souběžném používání glukokortikosteroidů závažnější nebo dokonce fatální (např. plané neštovice nebo spalničky), se u dětí vyskytují častěji než u dospělých.

Při dlouhodobé léčbě glukokortikosteroidy může dojít k útlumu růstu (viz bod 4.4).

Hypertrofická kardiomyopatie u předčasně narozených dětí (frekvence není známa).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Neexistuje žádný klinický syndrom akutního předávkování kortikosteroidy.

Opakované časté dávky (denně nebo několikrát týdně) po dlouhou dobu mohou vést k Cushingovu syndromu.

V případě předávkování není k dispozici žádné specifické antidotum; léčba bude podpůrná a symptomatická. Hydrokortison je dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kortikoidy pro systémovou aplikaci, glukokortikoidy, hydrokortison, ATC kód: H02AB09.

Glukokortikoidy, přírodní i syntetické, jsou steroidy produkované nadledvinami.

Přírodní glukokortikoidy (hydrokortison a kortison), které mají také schopnost zadržovat soli, se používají jako substituční léčba při stavech nedostatečné funkce kůry nadledvin.

Natrium-hydrokortison-sukcinát má stejné metabolické a protizánětlivé účinky jako hydrokortison. Při parenterálním podání v ekvimolárním množství mají obě látky stejnou biologickou aktivitu. Natrium-hydrokortisonu-sukcinát je velmi snadno rozpustný a umožňuje přímé intravenózní podání vysokých dávek hydrokortisonu v malém objemu rozpouštědla a je užitečný především při potřebě rychlého dosažení vysokých hladin hydrokortisonu v krvi. Po intravenózní injekci natrium-hydrokortison-sukcinátu se prokazatelné účinky projeví do jedné hodiny a přetrvávají po proměnlivou dobu.

Relativní účinnost natrium-methylprednisolonu-sukcinátu a natrium-hydrokortison-sukcinátu, vyjádřená snížením počtu eozinofilů, je po intravenózním podání 5:1. To odpovídá relativní perorální účinnosti methylprednisolonu a hydrokortisonu.

Tabulka 3: Relativní účinnost a ekvivalentní dávky běžných kortikosteroidů

<i>Kortikosteroid</i>	<i>Relativní protizánětlivý účinek</i>	<i>Relativní mineralokortikoidní účinek</i>	<i>Ekvivalentní dávka (mg)</i>	<i>Plazmatický poločas (min)</i>
Kortison	0,8	0,8	25	30
Hydrokortison	1,0	1,0	20	90
Prednison	4,0	0,8	5	60
Prednisolon	4,0	0,8	5	200
Triamcinolon	5,0	0,0	4,0	300
Methylprednisolon	5,0	0,0	4,0	180
Betamethason	25,0	0,0	0,75	100–300
Dexamethason	25–30	0,0	0,75	100–300
Fludrokortison	10	125	-	200

Glukokortikoidy difundují přes buněčné membrány a vytvářejí komplexy se specifickými cytoplazmatickými receptory. Tyto komplexy poté pronikají do buněčného jádra, vážou se na DNA (chromatin) a stimulují transkripci mRNA a následnou syntézu různých enzymů, které jsou v konečném důsledku zodpovědné za účinky pozorované po systémovém podání glukokortikoidů. Glukokortikoidy ovlivňují metabolismus většiny tkání, například syntézu specifických jaterních enzymů, inhibici vychytávání glukózy a zvýšený rozklad bílkovin, ribonukleové kyseliny (RNA) a deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Kromě toho modifikují imunitní reakci organismu na různé podněty.

Maximální farmakologická účinnost glukokortikoidů je dosažena později než maximální sérové hladiny. To zřejmě naznačuje, že většina účinků těchto léků není způsobena přímým léčivým účinkem, ale změnou enzymatické aktivity.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika hydrokortisonu u zdravých mužů vykazovala nelineární průběh při podání jednorázové intravenózní dávky natrium-hydrokortison-sukcinátu vyšší než 20 mg; příslušné farmakokinetické parametry hydrokortisonu jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Průměrné (SD) farmakokinetické parametry hydrokortisonu po podání jednorázové intravenózní dávky

	Zdraví dospělí muži (21–29 let; n = 6)
--	--

Dávka (mg)	5	10	20	40
Celková expozice ($AUC_{0-\infty}$; ng·h/ml)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Clearance (Cl; ml/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Distribuční objem v rovnovážném stavu (V_{dss} ; l)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)
Poločas eliminace ($t_{1/2}$; h)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)

$AUC_{0-\infty}$ = plocha pod křivkou od času 0 až ∞

Absorpce

Celková expozice ($AUC_{0-\infty}$; ng·h/ml) Po podání jednorázových intravenózních dávek 5, 10, 20 a 40 mg natrium-hydrokortison-sukcinátu zdravým mužským subjektům činily průměrné maximální hodnoty naměřené 10 minut po podání 312, 573, 1095 a 1854 ng/ml. Při intramuskulárním podání se natrium-hydrokortison-sukcinát rychle vstřebává.

Distribuce

Hydrokortison se rozsáhle distribuuje do tkání, prochází hematoencefalickou bariérou a vylučuje se do mateřského mléka. Objem distribuce hydrokortisonu v rovnovážném stavu se pohybuje v rozmezí přibližně 20 až 40 l (viz tabulka 4). Hydrokortison se váže na glykoprotein transkortin (tj. globulin vázající kortikosteroidy) a albumin. Vazba hydrokortisonu na plazmatické proteiny u lidí je přibližně 92 %.

Biotransformace

Hydrokortison (tj. kortizol) je metabolizován enzymem 11 β -HSD₂ na kortison a dále na dihydrokortison a tetrahydrokortison. Mezi další metabolity patří dihydrokortisol, 5 α -dihydrokortisol, tetrahydrokortisol a 5 α -tetrahydrokortisol. Kortison může být přeměněn na kortisol pomocí 11 β -hydroxysteroiddehydrogenázy typu 1 (11 β -HSD₁).

Hydrokortison je také metabolizován enzymem CYP3A4 na 6 β -hydroxykortisol (6 β -OHF), přičemž podíl 6 β -OHF na celkovém množství produkovaných metabolitů se pohyboval v rozmezí 2,8 % až

31,7 %, což svědčí o vysoké interindividuální variabilitě.

Eliminace

Vylučování podané dávky je téměř úplné do 12 hodin. Je-li natrium-hydrokortison-sukcinát podán intramuskulárně, je vylučován způsobem podobným tomu, který byl pozorován po intravenózní injekci.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie. Údaje z odborné literatury naznačují, že hydrokortison má u pacientů s onemocněním jater zesílený účinek, jelikož u těchto pacientů dochází k významnému zpomalení metabolismu a vylučování hydrokortisonu. Je třeba zvážit snížení dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenita/karcinogenita

Hydrokortison vykazuje negativní výsledky v testu bakteriální mutagenity. Hydrokortison vyvolával chromozomové aberace u lidských lymfocytů *in vitro* a u myši *in vivo*. Biologický význam těchto nálezů však není jasný, jelikož hydrokortison nezvýšil výskyt nádorů ve dvouleté studii karcinogenity.

Reprodukční toxicita

Bylo prokázáno, že kortikosteroidy snižují plodnost při podávání potkanům.

Bylo prokázáno, že kortikosteroidy jsou teratogenní u několika druhů, jsou-li podávány v dávkách odpovídajících dávkám pro člověka. Ve studiích reprodukce na zvířatech bylo prokázáno, že glukokortikoidy zvyšují výskyt malformací (rozštěp patra, kostní malformace), embryofetální letalitu a intrauterinní retardaci růstu. Rozštěp patra byl pozorován u myši a křečků po podání hydrokortisonu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dekahydrát uhličitanu sodného E 500

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného E 339

Hydrogenfosforečnan sodný E 339

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po rekonstituci

Po rekonstituci vodou pro injekce je třeba roztok okamžitě použít.

Po naředění pro intravenózní infuzi

Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána následovně:

- Při koncentraci 0,1 mg/ml hydrokortisonu je naředěný roztok stabilní po dobu 6 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a při teplotě 25 °C, pokud je naředěn:
 - roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)
 - 5% roztokem glukózy
 - 9 mg/ml (0,9%) roztokem chloridu sodného a 5% roztokem glukózy
- Při koncentraci 1 mg/ml hydrokortisonu:
 - Stabilní po dobu 3 hodin při teplotě 25 °C po naředění 9 mg/ml (0,9%) roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy
 - Stabilní po dobu 6 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C po naředění 9 mg/ml (0,9%) roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy
 - Stabilní po dobu 6 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a 25 °C po naředění 9 mg/ml (0,9%) roztokem chloridu sodného a 5% roztokem glukózy

Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě. Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba použití nesmí přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Uchovávejte injekční lahvičky v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy III (jmenovitý objem 7 ml) uzavřená pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím víčkem („flip-off“), vhodná pro parenterální přípravky.

Krabička: 1 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pokyny pro rekonstituci

Za aseptických podmínek přidejte 2 ml vody pro injekci do injekční lahvičky se sterilním práškem.

Intravenózní a intramuskulární injekce

Připravte roztok dle výše uvedeného návodu. Další ředění pro intravenózní nebo intramuskulární podání není potřeba.

Intravenózní infuze

Nejdříve připravte roztok dle výše uvedeného návodu. Tento roztok obsahující 100 mg hydrokortisonu lze poté přidat do následujících roztoků v objemu 100 až 1 000 ml:

- 5% roztok glukózy
- roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)
- roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) s 5% roztokem glukózy

Stabilita po naředění:

- 0,1 mg/ml roztok je chemicky a fyzikálně stabilní po dobu 6 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a při teplotě 25 °C ve všech výše uvedených rozpouštědlech.
- 1 mg/ml roztok:
 - Stabilní po dobu 3 hodin při teplotě 25 °C po naředění 9 mg/ml (0,9%) roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy
 - Stabilní po dobu 6 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C po naředění 9 mg/ml (0,9%) roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy
 - Stabilní po dobu 6 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a 25 °C po naředění 9 mg/ml (0,9%) roztokem chloridu sodného s 5% roztokem glukózy

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

pH roztoku rekonstituovaného dle výše uvedeného návodu je mezi 7 a 8.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., Konstantinoupoleos 1-10, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

56/539/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 7. 2026

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 7. 2026