1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

HYDROCORTISON Pfizer 100 mg sine
HYDROCORTISON Pfizer 250 mg sine

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Hydrocortison-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz

Jede Mischampulle enthält 133,67 mg/ 334,18 mg Hydrocortison-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz, entsprechend 100 mg/ 250 mg Hydrocortison.

1 ml der rekonstituierten Lösung HYDROCORTISON Pfizer 100 mg sine enthält 50 mg Hydrocortison.
1 ml der rekonstituierten Lösung HYDROCORTISON Pfizer 250 mg sine enthält 125 mg Hydrocortison.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

1. Bei schweren akuten Schockzuständen

- als Folge von akuter Nebennierenrindeninsuffizienz
- bei denen die konventionelle Therapie nicht ausreichend anspricht und eine Nebennierenrindeninsuffizienz vermutet wird

2. Bei akuter Nebennierenrindeninsuffizienz
in schweren Stress-Situationen als Hormonergänzung, wenn eine unzureichende Nebennierenrindenfunktion bekannt ist oder angenommen werden muss, wie bei Operationen, schweren Verletzungen oder Infektionen

3. Substitutionstherapie
Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (z. B. Morbus Addison, Zustand nach Adrenalektomie), sekundäre Nebenniereninsuffizienz (z. B. Sheehan-Syndrom, Zustand nach Hypophysektomie)

4. Hemmtherapie
Adrenogenitales Syndrom (AGS), wenn ein möglichst rasches Einsetzen der Hydrocortison-Wirkung erwünscht oder die Anwendung von Hydrocortison-Tabletten nicht möglich ist

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Wegen der möglichen Gefährdung in Stress-Situationen ist für den Patienten ein Notfallausweis auszustellen.

Dosierung

Die Dosierungsanforderungen sind variabel und sollten individualisiert auf der Grundlage der zu behandelnden Erkrankung, ihres Schweregrades und des Ansprechens des Patienten über die gesamte Behandlungsdauer angepasst werden. Eine Risiko-Nutzen-Bewertung muss in jedem Einzelfall laufend erfolgen.

Es sollte die niedrigstmögliche Kortikosteroid-Dosis verwendet werden, um den behandelten Zustand für den Mindestzeitraum zu kontrollieren. Die richtige Erhaltungsdosis sollte bestimmt werden, indem die Initialdosis in kleinen Schritten und in geeigneten Zeitabständen reduziert wird, bis die niedrigste Dosierung, die ein angemessenes klinisches Ansprechen aufrechterhält, erreicht ist.

Die Dosierung sollte stufenweise reduziert oder abgesetzt werden, wenn das Arzneimittel über längere Zeit gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung in akuten Notfallsituationen
In Notfällen wird die intravenöse Injektion empfohlen. Die erforderliche Dosis wird dabei über einen Zeitraum von 30 Sekunden (100 mg Hydrocortison) bis 10 Minuten (500 mg Hydrocortison oder mehr) langsam intravenös injiziert.

Bei intravenöser Infusion wird die verdünnte Infusionslösung mit 100/ 250 mg Hydrocortison zugeführt: Bei lebensbedrohlichen Zuständen werden bis zu 50 mg Hydrocortison pro Stunde, in weniger schweren Fällen 10 mg Hydrocortison pro Stunde infundiert. Die Infusion kann bei Bedarf mehrfach wiederholt werden.

Bei Kindern und Jugendlichen richtet sich die Höhe der Dosis mehr nach der Schwere des Zustands als nach Körpergewicht und Alter der Patienten. Sie sollte nach Möglichkeit nicht unter 25 mg Hydrocortison täglich liegen. Bei Salzverlustsyndrom, Morbus Addison und nach Adrenalektomie ist die zusätzliche Gabe eines Mineralkortikoids erforderlich.

Nach der ersten Notfallperiode ist abzuwägen, ob im Falle einer Fortsetzung der Therapie mit Hydrocortison ein länger wirkendes injizierbares Präparat oder ein orales Präparat angewendet werden sollte.

Dosierung bei Substitutionstherapie
Tagesdosis für Erwachsene: 10 bis 20 mg Hydrocortison, maximal 30 mg pro Tag
Tagesdosis für Kinder: 10 bis 15 mg Hydrocortison/m² Körperoberfläche pro Tag

Wenn noch eine Restaktivität der Nebennierenrinde erhalten ist, können geringere Dosen ausreichen.

Die Dosierung ist in jedem Fall individuell zu handhaben, wobei die physiologische Tagesrhythmik der Nebennierenrindenfunktion nachgeahmt wird. Die Tagesdosis wird dementsprechend auf 2 Einzeldosen aufgeteilt (z. B. 15 mg zwischen 06:00 und 08:00 Uhr sowie 5 mg um 14:00 Uhr). Eine Aufteilung in 3 Einzeldosen (z. B. 10 mg morgens, 5 mg nachmittags und 5 mg abends) ist bei Patienten, die nachts besonders aktiv sind (Sport, Spät- oder Nachtschicht), zu empfehlen.
Bei besonderen körperlichen Belastungen (z. B. Trauma, Operation), interkurrenten Infekten usw. ist eine Dosiserhöhung um das 2- bis 3-Fache, bei extremen Belastungen (z. B. Geburt) bis zum 10-Fachen notwendig. Bei Salzverlustsyndrom, Morbus Addison und nach Adrenalektomie ist die zusätzliche Gabe eines Mineralkortikoids erforderlich.

Für die Schwangerschaft gilt:

1. Trimenon: normale Dosis
2. Trimenon: Erhöhung der täglichen Substitutionsdosis um 5 mg
3. Trimenon: Erhöhung der täglichen Substitutionsdosis um weitere 5 mg

Nach der Schwangerschaft wird die Dosis auf die normale Substitutionsdosis reduziert.

Die Tabelle 1 wurde beispielhaft für eine Dosis von 10 mg pro Tag und eine Infusionsdauer von 1 Stunde berechnet. In der Praxis muss eine individuelle Dosisanpassung erfolgen und eine hierzu geeignete Infusionsdauer gewählt werden.

Tabelle 1: Substitutionstherapie

Arzneimittel gelöst in 1 000 ml Infusionsmedium	Konzentration der Infusions-lösung (mg/ml)	Dosis pro Tag (mg)	Zu infundierendes Volumen (ml)	Infusions dauer (h)	Infusionsrate (ml/min)
HYDROCORTISON Pfizer 100 mg sine	0,10	10	100	1	1,66
HYDROCORTISON Pfizer 250 mg sine	0,25	10	40	1	0,66

Dosierung bei Hemmtherapie
Initial beträgt die Tagesdosis bei adrenogenitalem Syndrom im Allgemeinen 15 bis 20 mg/m² Körperoberfläche/Tag. Die Tagesgesamtdosis sollte in der Regel in 3 Einzelgaben aufgeteilt werden:

- früher Morgen: z. B. ½ der Tagesgesamtdosis
- früher Nachmittag: z. B. ¼ der Tagesgesamtdosis
- Bettgehzeit: z. B. ¼ der Tagesgesamtdosis (zur Unterdrückung des frühmorgendlichen ACTH-Anstiegs)

Bei entsprechender Eigenproduktion der Nebennierenrinde kann eine geringere Tagesdosis ausreichen.

Die Hydrocortison-Dosis zur Suppression muss so gewählt werden, dass sie für die Androgensuppression ausreicht, jedoch kein Cushing-Syndrom bzw. bei Kindern keine Hemmung des Längenwachstums auftritt.

Die Tabelle 2 wurde beispielhaft für eine Dosis von 40 mg pro Tag und eine Infusionsdauer von 1 Stunde berechnet. In der Praxis muss eine individuelle Dosisanpassung erfolgen und eine hierzu geeignete Infusionsdauer gewählt werden.

Tabelle 2: Hemmtherapie

Arzneimittel gelöst in 1 000 ml Infusionsmedium	Konzentration der Infusionslösung (mg/ml)	Dosis pro Tag (mg)	Zu infundierendes Volumen (ml)	Infusions dauer (h)	Infusionsrate (ml/min)
HYDROCORTISON Pfizer 100 mg sine	0,10	40	400	1	6,66
HYDROCORTISON Pfizer 250 mg sine	0,25	40	160	1	2,66

Hinweis
Bei besonderen körperlichen Belastungen (Stress-Situationen wie Unfall, akute Erkrankung, starke physikalische Reize, Operation) muss die Dosis auf das Doppelte bis 3-Fache gesteigert werden. Bei akuten schweren Belastungen (z. B. Geburt) werden bis zu 100 mg Hydrocortison als Infusion gegeben.

Art der Anwendung

HYDROCORTISON[1] sine eignet sich zur intravenösen Injektion sowie zur intravenösen Infusion. Die intramuskuläre Applikation ist besonderen Ausnahmefällen vorbehalten, in denen eine intravenöse Injektion oder Infusion nicht möglich ist.

(1) Die im Folgenden gemachten Angaben für HYDROCORTISON sine gelten, soweit nicht anders angegeben, für alle Stärken.

Hinweise zur Herstellung der Lösung

HYDROCORTISON sine-Mischampullen sind nur zur Einmalentnahme vorgesehen.

Rekonstitution der Lösung

1. Den Plastikkopf niederdrücken und so das Lösungsmittel in die untere Kammer mit dem Pulver pressen.
2. Die Mischampulle bis zur vollständigen Lösung des Pulvers leicht schütteln, bis eine klare Lösung entsteht.
3. Das Schutzkäppchen vom Gummistopfen abziehen.
4. Den Gummistopfen desinfizieren.
5. Danach den Gummistopfen gerade durchstechen, dann die Mischampulle umdrehen und das Arzneimittel entnehmen.

Nur klare Lösungen verwenden!

Hinweise zur Herstellung der verdünnten Infusionslösung
Man bereitet – wie oben angegeben – eine HYDROCORTISON sine-Injektionslösung und verteilt sie anschließend in der entsprechenden Menge Infusionsmedium.
Geeignete Infusionsmedien: 5%ige wässrige Glucoselösung, 10%ige wässrige Glucoselösung, physiologische Kochsalzlösung oder 5 % Glucose in physiologischer Kochsalzlösung.
Kochsalzlösungen sollten nur in solchen Fällen angewendet werden, in denen eine Zunahme der zirkulierenden Blutmenge gewünscht wird, und dürfen nicht eingesetzt werden, wenn eine kochsalzarme Diät vorgeschrieben ist.

Für HYDROCORTISON Pfizer 100 mg sine: 100 bis 1 000 ml Infusionsmedium
Für HYDROCORTISON Pfizer 250 mg sine: 250 bis 1 000 ml Infusionsmedium

Falls ein geringeres Flüssigkeitsvolumen erwünscht ist, können 100 bis 3 000 mg Hydrocortison in nur jeweils 50 ml der genannten Infusionsmedien gelöst werden.

Die Dauer der Anwendung ist beschränkt auf die akuten Situationen von Ausfall der Nebennierenrindenfunktion, wenn ein möglichst rasches Einsetzen der Hydrocortison-Wirkung erwünscht ist oder die Anwendung von Hydrocortison-Tabletten nicht möglich ist.
Die chemische und physikalische Stabilität der Zubereitung nach Zumischen zu den genannten Infusionslösungen (z. B. Glucose 5 %) wurde für maximal 4 Stunden bei bis zu 25 °C und lichtgeschützter Lagerung nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich. Es darf nur eine klare und farblose Lösung verwendet werden.

Die Substitutionstherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz und die Behandlung des AGS erfolgen in der Regel lebenslang.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

HYDROCORTISON sine darf für die intrathekale und epidurale Verabreichung nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen ist bei Patienten, die immunsupprimierende Dosen von Kortikosteroiden erhalten, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Therapie mit HYDROCORTISON sine ist es erforderlich, den Patienten sorgfältig individuell auf das Präparat einzustellen, einschließlich entsprechender Kontrolluntersuchungen z. B. von Gewicht, Blutdruck, Elektrolyten (bei AGS auch Hormonparameter).
Da Komplikationen bei der Behandlung mit Glukokortikoiden von der Höhe der Dosis und der Behandlungsdauer abhängen, muss in jedem individuellen Fall zur Dosierung und Behandlungsdauer eine Nutzen-Risiko-Bewertung vorgenommen werden; es ist zu entscheiden, ob eine tägliche oder diskontinuierliche Therapie durchzuführen ist.

Es sollte die niedrigste mögliche Dosis verwendet werden, um den Zustand unter Behandlung zu kontrollieren, und wenn eine Dosisreduktion möglich ist, sollte die Reduktion schrittweise erfolgen.

Bei Patienten unter Kortikosteroid-Therapie, die außergewöhnlichem Stress ausgesetzt sind, ist eine erhöhte Dosis schnell wirksamer Kortikosteroide vor, nach und während der Stresssituation angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

Immunosuppressive Wirkungen/ erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Kortikosteroide können die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen, sie können einige Anzeichen einer Infektion maskieren, bestehende Infektionen verschlimmern, das Risiko einer Reaktivierung oder Verschlimmerung latenter Infektionen erhöhen und es können neue Infektionen während ihres Gebrauchs auftreten. Außerdem können latente Infektionen, wie Tuberkulose oder Hepatitis B, reaktiviert werden. Es kann zu einer verminderten Resistenz und Unfähigkeit, die Infektion zu lokalisieren, kommen, wenn Kortikosteroide verwendet werden. Infektionen durch alle Pathogene, einschließlich viraler, bakterieller, fungaler, protozoischer oder helminthischer Infektionen, in jeder Stelle des Körpers, können mit dem Gebrauch von Kortikosteroiden alleine, oder in Kombination mit anderen immunsupprimierenden Wirkstoffen, die die zelluläre Immunität, humorale Immunität oder neutrophile Funktion be-

einflussen, in Zusammenhang gebracht werden. Diese Infektionen können leicht, aber auch schwerwiegend und zuweilen tödlich sein. Mit steigenden Dosen von Kortikosteroiden nimmt die Häufigkeitsrate von infektiösen Komplikationen zu.

Die Entwicklung einer Infektion sollte überwacht und bei Bedarf das Absetzen der Kortikosteroide oder eine Dosisreduktion erwogen werden.

Personen, die Medikamente nehmen, die das Immunsystem supprimieren, sind anfälliger für Infektionen als gesunde Individuen. Windpocken und Masern können bei nicht immunisierten Kindern und Erwachsenen, die Kortikosteroide nehmen, z. B. einen schwerwiegenderen und sogar tödlichen Verlauf haben.

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen ist bei Patienten, die immunsupprimierende Dosen von Kortikosteroiden erhalten, kontraindiziert, während Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe verabreicht werden dürfen (siehe Abschnitt 4.3). Jedoch kann das Ansprechen auf solche Impfungen verringert sein. Indizierte Immunisierungsverfahren können bei Patienten, die nicht immunsupprimierende Dosen von Kortikosteroiden erhalten, durchgeführt werden.

Bei Patienten, die eine Kortikosteroid-Therapie erhalten, wurde von Kaposi-Sarkomen berichtet. Ein Absetzen der Kortikosteroid-Therapie kann zu einer klinischen Remission führen.

Die Bedeutung von Kortikosteroiden bei der Behandlung des septischen Schocks ist umstritten. Die routinemäßige Anwendung bei septischem Schock wird nicht empfohlen.

Wirkungen auf das Immunsystem

Es können allergische Reaktionen auftreten. Da seltene Fälle von Hautreaktionen und anaphylaktischen/ anaphylaktoiden Reaktionen bei Patienten, die eine parenterale Kortikosteroid-Therapie erhielten, aufgetreten sind, sollten angemessene Vorsichtsmaßnahmen vor der Verabreichung, insbesondere wenn der Patient eine Allergie-Historie aufweist, getroffen werden.

Endokrine Wirkungen

Für längere Zeit in pharmakologischen Dosen verabreichte Kortikosteroide können zu einer Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) führen (Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz). Ausmaß und Dauer der hervorgerufenen Nebenniereninsuffizienz sind bei Patienten unterschiedlich und abhängig von der Dosis, Häufigkeit, Verabreichungszeit und Dauer der Glukokortikoid-Therapie.

Darüber hinaus kann eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz zu einem tödlichen Ausgang führen, wenn Glukokortikoide abrupt abgesetzt werden.

Eine durch Arzneimittel verursachte Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz kann daher durch eine allmähliche Dosisreduktion minimiert werden. Diese Art von relativer Insuffizienz kann monatelang nach Therapieende anhalten; daher sollte in jeder während dieser Zeit vorkommenden Stresssituation erneut eine Hormontherapie eingeleitet werden.

Ein scheinbar nicht mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz zusammenhängendes Steroid-„Entzugssyndrom“ kann ebenfalls infolge eines abrupten Absetzens von Glukokortikoiden auftreten. Dieses Syndrom schließt Symptome wie: Anorexie, Nausea, Erbrechen, Lethargie, Kopfschmerzen, Fieber, Gelenkschmerzen, Schuppung, Myalgie, Gewichtsverlust und/ oder Hypotonie ein. Diese Effekte werden eher der plötzlichen Veränderung der Glukokortikoid-Konzentration zugeschrieben als niedrigen Kortikosteroid-Werten.

Da Glukokortikoide das Cushing-Syndrom hervorrufen oder verstärken können (siehe Abschnitt 4.8), sollten Glukokortikoide bei Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom vermieden werden.

Bei Patienten mit Hypothyroidismus ist die Wirkung von Kortikosteroiden gesteigert.

Stoffwechsel und Ernährung

Kortikosteroide, einschließlich Hydrocortison, können den Blutglucose-Wert erhöhen, bereits bestehenden Diabetes verschlechtern und Patienten unter Langzeittherapie mit Kortikosteroiden für Diabetes mellitus prädisponieren.
Bei Diabetikern ist ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen.

Psychiatrische Wirkungen

Potenziell schwerwiegende, unerwünschte psychiatrische Reaktionen können bei systemischen Steroiden auftreten. Die Symptome treten typischerweise einige Tage oder Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Die meisten Reaktionen gehen entweder nach einer Dosisreduktion oder einem Therapieabbruch zurück, obwohl eine spezifische Behandlung notwendig sein kann. Nach Abbruch der Kortikosteroid-Therapie wurden psychologische Wirkungen beobachtet; die Häufigkeit ist nicht bekannt. Patienten/ Pflegekräfte sollten angehalten werden, den Arzt aufzusuchen wenn der Patient psychologische Symptome entwickelt, insbesondere wenn eine depressive Verstimmung oder suizidale Gedanken vermutet werden. Bei möglichen psychiatrischen Störungen, die entweder während oder unmittelbar nach Ausschleichen der Dosis oder Therapieabbruch bei systemischen Steroiden, auftreten können, sollten Patienten/ Pflegekräfte besonders aufmerksam sein.

Wirkungen auf das Nervensystem

Kortikosteroide sollten bei Patienten mit Anfallserkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

Im Zusammenhang mit der intrathekalen/ epiduralen Verabreichung wurde über schwerwiegende medizinische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die Kortikosteroide insbesondere langfristig in hohen Dosen anwendeten, wurden Fälle von epiduraler Lipomatose berichtet.

Bei Patienten mit Hyperthyreose und mit Hydrocortison-induzierter Hypokaliämie kann thyreotoxische periodische Paralyse (TPP) auftreten. Bei mit Hydrocortison behandelten Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer Muskelschwäche aufweisen, insbesondere bei Patienten mit Hyperthyreose, ist TPP in Betracht zu ziehen.
Besteht der Verdacht auf TPP, müssen die Kaliumspiegel im Blut umgehend überwacht und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden, um sicherzustellen, dass sich die Kaliumspiegel im Blut wieder normalisieren.

Wirkungen auf das Auge

Sehstörung: Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Kortikosteroide sollten bei Patienten mit okulärem Herpes simplex mit Blick auf eine mögliche Hornhautperforation mit Vorsicht angewendet werden.

Ein für längere Zeit andauernder Gebrauch von Kortikosteroiden kann eine Cataracta subcapsularis posterior, Cataracta nuclearis (insbesondere bei Kindern), einen Exophtalmus oder erhöhten intraokulären Druck hervorrufen, der zu einem Glaukom mit möglicher Schädigung der Sehnerven führen kann. Insbesondere in der Einstellungsphase der Behandlung mit HYDROCORTISON sine sollten daher bei Eng- und Weitwinkelglaukomen regelmäßige augenärztliche Kontrollen erfolgen.

Fungale und virale Infektionen des Auges können bei Patienten, die Glukokortikoide erhalten, ebenfalls vermehrt auftreten.

Die zentrale seröse Chorioretinopathie kann zu einer Netzhautablösung führen.

Kardiale Wirkungen

Nebenwirkungen von Glukokortikoiden auf das kardiovaskuläre System, wie Dyslipidämie und Hypertonie, können mit hohen Dosen und über einen längeren Zeitraum behandelte Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren für zusätzliche kardiovaskuläre Ereignisse prädisponieren. Kortikosteroide sollten daher mit Bedacht bei diesen Patienten eingesetzt werden. Auf Risikoveränderungen sowie, falls erforderlich, auf zusätzliche kardiale Überwachung sollte geachtet werden. Eine niedrig dosierte Therapie kann die Inzidenz von Komplikationen bei einer Kortikosteroid-Therapie reduzieren.

Bei Herzinsuffizienz sollten systemische Kortikosteroide mit Vorsicht und nur wenn zwingend erforderlich angewendet werden.

Hypertrophe Kardiomyopathie wurde nach Anwendung von Hydrocortison bei Frühgeborenen berichtet. Daher sind eine geeignete diagnostische Beurteilung und Überwachung der Herzfunktion und -struktur durchzuführen.

Vaskuläre Wirkungen

Im Zusammenhang mit Kortikosteroiden wurde über das Auftreten von Thrombosen, einschließlich venöser Thromboembolien, berichtet. Daher sollten Kortikosteroide bei Patienten, die an thromboembolischen Erkrankungen leiden oder anfälliger dafür sein könnten, mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Hypertonie sollten Steroide mit Vorsicht angewendet werden.

Gastrointestinale Wirkungen

Hohe Dosen von Kortikosteroiden können eine akute Pankreatitis hervorrufen.

Eine Glukokortikoid-Therapie kann die Symptome peptischer Ulzera maskieren, sodass Perforation oder Blutung ohne merklichen Schmerz auftreten können. Eine Glukokortikoid-Therapie kann eine Peritonitis oder andere mit gastrointestinalen Beschwerden in Verbindung gebrachte Symptome wie Perforation, Obstruktion oder Pankreatitis maskieren. In Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ist das Risiko für die Entwicklung gastrointestinaler Ulzera erhöht.

Kortikosteroide sollten bei nichtspezifischer Colitis ulcerosa mit Vorsicht angewendet werden, wenn die Wahrscheinlichkeit einer drohenden Perforation, eines Abszesses oder anderer pyogener Infektionen besteht, ebenfalls bei einer Divertikulitis, bei frischen intestinalen Anastomosen, oder einer aktiven oder latenten peptischen Ulzera.

Eine besondere ärztliche Überwachung ist bei Magen-Darm-Ulzera erforderlich.

Aspirin und nichtsteroidale Antiphlogistika sollten in Verbindung mit Kortikosteroiden mit Vorsicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Hepatobiliäre Wirkungen

Hepatobiliäre Erkrankungen wurden berichtet, die nach Absetzen der Therapie reversibel sein können. Daher ist eine angemessene Überwachung erforderlich.

HYDROCORTISON sine kann bei Patienten mit Lebererkrankungen eine verstärkte Wirkung haben, da Metabolismus und Eliminierung von Hydrocortison bei diesen Patienten deutlich herabgesetzt sind.

Muskoskelettale Wirkungen

Eine akute Myopathie wurde beim Gebrauch von hohen Dosen von Kortikosteroiden beschrieben, am häufigsten bei Patienten mit Störungen der neuromuskulären Transmission (z. B. Myasthenia gravis) oder bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit Anticholinergika wie neuromuskulär blockierende Arzneimittel (z. B. Pancuronium) erhalten. Diese akute Myopathie ist generalisiert, kann okuläre und respiratorische Muskeln betreffen und kann in einer Quadriparese resultieren. Es können Erhöhungen des Kreatinkinase-Werts auftreten. Eine klinische Besserung oder Genesung kann nach dem Kortikosteroid-Abbruch Wochen bis Jahre erfordern.

Kortikosteroide sollten bei Patienten mit Myasthenia gravis mit Vorsicht angewendet werden. Eine gleichzeitig bestehende Myasthenia gravis kann sich zu Beginn der Behandlung mit Kortikosteroiden verschlechtern.

Osteoporose wird allgemein mit der Langzeitanwendung und hohen Dosen von Glukokortikoiden in Zusammenhang gebracht. Kortikosteroide sollten bei Patienten mit Osteoporose mit Vorsicht angewendet werden.

Wirkungen auf Nieren und Harnwege

Kortikosteroide sollten bei niereninsuffizienten Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Untersuchungen

Hydrocortison kann eine Erhöhung des Blutdrucks, Salz- und Wasserretention und vermehrte Kaliumausscheidung verursachen. Eine salzarme Diät und eine Kaliumsupplementation können erforderlich sein. Alle Kortikosteroide erhöhen die Calciumexkretion.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Systemische Kortikosteroide sind nicht zur Behandlung einer traumatischen Hirnverletzung indiziert und sollten daher hierzu nicht angewendet werden. Eine multizentrische Studie zeigte im Vergleich zu Placebo eine erhöhte Mortalität 2 Wochen und 6 Monate nach der Verletzung bei Patienten, denen Methylprednisolon-Natriumsuccinat verabreicht wurde. Ein Kausalzusammenhang mit der Methylprednisolon-Natriumsuccinat-Behandlung wurde nicht nachgewiesen.

Sonstiges

Es wurde von potenziell tödlichen Phäochromozytom-Krisen infolge systemischer Anwendung von Kortikosteroiden berichtet. Kortikosteroide sollten Patienten nur nach eingehender Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden, bei denen Phäochromozytome vermutet oder festgestellt wurden.

Nach Markteinführung wurde bei Patienten mit malignen Erkrankungen, einschließlich hämatologischer Malignome und soliden Tumoren, nach der Anwendung systemischer Kortikosteroide allein oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika über das Tumorlysesyndrom (TLS) berichtet. Patienten mit hohem TLS-Risiko, wie z. B. Patienten mit Tumoren mit hoher Proliferationsrate, hoher Tumorlast und hoher Empfindlichkeit gegenüber Zytostatika, sollten engmaschig überwacht und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Antikoagulanzien und Hydrocortison kann das Blutungsrisiko erhöhen. Es liegen außerdem Berichte über eine verminderte Wirkung oraler Antikoagulanzien vor. Bei mit Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten, wird eine häufigere Kontrolle der Prothrombinzeit (INR) empfohlen, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosisanpassungen von Hydrocortison (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder

Das Wachstum und die Entwicklung von Säuglingen und Kindern unter dauerhafter Kortikosteroid-Therapie sollten vorsichtig überwacht werden.
Das Wachstum kann bei Kindern, die eine dauerhafte, in täglichen Dosen aufgeteilte Glukokortikoid-Therapie erhalten, unterdrückt sein. Ein solches Behandlungsschema sollte auf die schwerwiegendsten Indikationen beschränkt sein.

Säuglinge und Kinder unter dauerhafter Kortikosteroid-Therapie sind einem besonderen Risiko für erhöhten intrakraniellen Druck ausgesetzt.

Hohe Dosen von Kortikosteroiden können bei Kindern Pankreatitis hervorrufen.

Die Anwendung von HYDROCORTISON sine kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

HYDROCORTISON sine enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Mischampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.
Patienten mit natriumarmer Ernährung und Eltern, deren Kinder mit HYDROCORTISON sine behandelt werden, können darüber informiert werden, dass diese Arzneimittelformulierungen im Wesentlichen "natriumfrei" sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hydrocortison wird durch die 11β Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11β HSD2) und das Cytochrom-P450-(CYP)3A4-Enzym metabolisiert. Das CYP3A4-Enzym katalysiert die 6β-Hydroxylierung der Steroide, den essentiellen Phase I Metabolisierungsschritt für sowohl endogene als auch synthetische Kortikosteroide. Viele andere Verbindungen sind ebenfalls CYP3A4-Substrate, von denen sich bei einigen gezeigt hat, dass sie den Glukokortikoid Metabolismus durch Induktion (Hochregulierung) oder Inhibition der CYP3A4-Enzyme verändern.

CYP3A4-Inhibitoren können die hepatische Clearance verringern und die Plasmakonzentrationen von Hydrocortison erhöhen. In der Gegenwart eines CYP3A4-Inhibitors (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Grapefruitsaft, Isoniazid, Aprepitant, Fosaprepitant, HIV-Protease-Inhibitoren, Diltiazem, Östrogene wie z. B. Ethinylestradiol, Gestagene wie z. B. Norethindron, Clarithromycin, Erythromy-

cin, Troleandomycin) kann es erforderlich sein, die HYDROCORTISON sine-Dosis zu senken, um eine Steroidvergiftung zu vermeiden.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen von Kortikosteroiden; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

CYP3A4-Induktoren können die hepatische Clearance erhöhen und die Plasmakonzentrationen von Hydrocortison verringern. In der Gegenwart eines CYP3A4-Induktors (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon und Phenytoin) kann es erforderlich sein, die HYDROCORTISON sine-Dosis zu erhöhen, um das gewünschte Ansprechen zu erreichen.

In der Gegenwart anderer CYP3A4-Substrate (z. B. Cyclophosphamid, Tacrolimus) kann die hepatische Clearance von Hydrocortison beeinflusst werden und es können entsprechende Dosisanpassungen notwendig sein. Es ist möglich, dass unerwünschte Ereignisse, die mit dem Gebrauch eines Arzneimittels alleine verbunden sind, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei einer Begleitmedikation auftreten.

Weitere Wechselwirkungen bestehen mit folgenden Arzneimitteln bzw. Arzneimittelgruppen:

- Herzglykoside: Der gleichzeitige Gebrauch von Kortikosteroiden mit Herzglykosiden kann die Wahrscheinlichkeit für Arrhythmien oder einer Digitalisvergiftung, verbunden mit einer Hypokaliämie, erhöhen. Bei allen Patienten, die eine dieser Arzneimitteltherapie-Kombinationen einnehmen, sollten die Serum-Elektrolytwerte, insbesondere die Kaliumspiegel, genau überwacht werden.
- Antidiabetika: Da Kortikosteroide die Blutglucosekonzentration erhöhen können, können Dosisanpassungen der antidiabetischen Arzneistoffe notwendig sein.
- Orale Antikoagulanzien (Vitamin-K-Antagonisten und Nicht-Vitamin-K-Antagonisten): Die Wirkung von oralen Antikoagulanzien bei gleichzeitiger Anwendung von Kortikosteroiden kann variieren.
- Es gibt Berichte über sowohl verstärkte als auch verringerte Wirkungen dieser Antikoagulanzien bei gleichzeitiger Gabe von Kortikosteroiden. Folglich sollten die Gerinnungsindizes überwacht werden, um die gewünschten Wirkungen der Antikoagulanzien beizubehalten.
- Nichtsteroidale Antiphlogistika/ Antirheumatika, z. B. hoch dosierte Acetylsalicylsäure: Es kann zu einer erhöhten Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen und Ulzerationen kommen, wenn Kortikosteroide mit NSAR gegeben werden. Kortikosteroide können die Clearance von hoch dosiertem Aspirin erhöhen, was zu verringerten Salicylat-Serumspiegeln führen kann. Ein Abbruch der Kortikosteroid-Behandlung kann zu gesteigerten Salicylat-Serumspiegeln führen, was zu einem erhöhten Risiko für Salicylatvergiftungen führen könnte.
- Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien: Die Muskelrelaxation kann länger anhalten (siehe Abschnitt 4.8).
- Östrogene (z. B. Ovulationshemmer): Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden.
- Atropin, andere Anticholinergika: Zusätzliche Augeninnendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung mit HYDROCORTISON sine sind möglich.
- Praziquantel: Durch Kortikosteroide ist ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut möglich.
- Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin: Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien.
- Somatropin: Die Wirkung von Somatropin kann bei Überdosierung von Hydrocortison vermindert werden.
- Protirelin: Der TSH-Anstieg bei Gabe von Protirelin kann reduziert sein.
- Ciclosporin: Es kann eine erhöhte Aktivität sowohl von Ciclosporin als auch von den Kortikosteroiden auftreten, wenn sie gleichzeitig angewendet werden. Es wurde von Krämpfen beim gleichzeitigen Gebrauch berichtet.
- Anticholinergika (neuromuskuläre Blocker): Es wurde von einer akuten Myopathie bei gleichzeitiger Anwendung von hohen Kortikoiddosen und Anticholinergika wie neuromuskulär blockierenden Arzneistoffen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Es wurde von einem Antagonismus der neuromuskulär blockierenden Wirkungen von Pancuronium und Vecuronium bei Patienten, die Kortikosteroide einnehmen, berichtet. Diese Interaktion kann bei allen kompetitiven neuromuskulären Blockern erwartet werden.
- Anticholinesterasen: Steroide können die Wirkung von Anticholinesterasen bei Myasthenia gravis verringern.
- Aminogluthethimid: Eine Aminogluthethimid-induzierte adrenale Suppression kann endokrine Veränderungen, die durch eine langfristige Behandlung mit Glukokorticoiden verursacht wurden, verstärken.
- Kaliuretische Arzneistoffe: Wenn Kortikosteroide zusammen mit kaliuretischen Arzneistoffen (Diuretika) verabreicht werden, sollten Patienten genau auf die Entwicklung einer Hypokaliämie überwacht werden. Es gibt auch ein erhöhtes Hypokaliämie-Risiko bei gleichzeitigem Gebrauch von Kortikosteroiden und Amphotericin B, Xanthinen oder Beta2-Agonisten. Es wurde über Fälle berichtet, in denen der gemeinsame Gebrauch von Amphotericin B und Hydrocortison von einer Herzvergrößerung und einer Herzinsuffizienz gefolgt wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von HYDROCORTISON sine bei Schwangeren vor.
Das Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft nur nach einer sorgfältigen Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für die Mutter und den Fetus angewendet werden.

Während der Schwangerschaft ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich.
Die Anwendung sollte so kurz wie möglich erfolgen und die Dosierung so niedrig wie möglich gehalten werden.
Einige retrospektive Studien zeigten eine erhöhte Inzidenz für ein niedriges Geburtsgewicht bei Neugeborenen von Müttern, die Glukokortikoide erhalten haben. Es wird diskutiert, dass eine intrauterine Glukokortikoidexposition zur Entstehung von metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter beitragen könnte.
Bei Neugeborenen von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Langzeit-Glukokortikoiden behandelt wurden, wurden Katarakte beobachtet.
Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltenbildung bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glukokortikoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert.
Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität (u. a. Gaumenspalten) gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Substitutionstherapie
Eine unbehandelte Nebennierenrindeninsuffizienz während der Schwangerschaft ist mit einem ungünstigen Ausgang sowohl für die Mutter als auch das ungeborene Kind verbunden, weshalb es wichtig ist, dass die Behandlung während der Schwangerschaft fortgesetzt wird.
Während der Schwangerschaft ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich. Eine Dosisanpassung entsprechend dem individuellen klinischen Ansprechen wird empfohlen.

Zur Dosierung von HYDROCORTISON sine für die Substitutionstherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz in der Schwangerschaft siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung bei Substitutionstherapie“.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Hydrocortison oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen.
Glukokortikoide gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über.
Bei Säuglingen von Müttern, die über längere Zeit hohe Dosen systemischer Glukokortikoide einnehmen, kann das Risiko für eine Nebennierensuppression bestehen.
Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit HYDROCORTISON sine verzichtet werden soll. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Substitutionstherapie
In den zur Ersatztherapie verwendeten Dosen sind keine negativen Auswirkungen auf den gestillten Säugling zu erwarten.

Fertilität
Es wurden keine speziellen Studien mit Kortikosteroiden zur Fertilität beim Menschen durchgeführt. In Tierstudien wurde eine Beeinträchtigung der Fertilität durch Kortikosteroide beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Substitutionstherapie
Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz haben nachweislich eine reduzierte Parität, was sehr wahrscheinlich auf die Grundkrankheit zurückzuführen ist. Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass Hydrocortison in den zur Ersatztherapie verwendeten Dosen die Fertilität beeinflusst.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bisher liegen keine Hinweise vor, dass HYDROCORTISON sine die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Gleiches gilt auch für Arbeiten ohne sicheren Halt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), Sehr selten (< 1/10 000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Eine Überdosierung über längere Zeit kann zu den für Glukokortikoide typischen unerwünschten Wirkungen (Symptome eines Cushing-Syndroms) führen, die in unterschiedlicher Ausprägung zu erwarten sind.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Nicht bekannt: opportunistische Infektion, Infektion (siehe Abschnitt 4.4)

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Nicht bekannt: Kaposi-Sarkom (wurde bei Patienten, die eine Kortikosteroid-Therapie erhielten, berichtet) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Nicht bekannt: Leukozytose

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: Schwächung der Immunabwehr mit Erhöhung des Infektionsrisikos (bestimmte virusbedingte Erkrankungen, z. B. Varizellen, Herpes simplex oder – während der virämischen Phase – Herpes zoster, können einen schweren, manchmal auch lebensbedrohlichen Verlauf nehmen), Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)

Endokrine Erkrankungen
Nicht bekannt: Cushingoid (siehe Abschnitt 4.4), Inaktivität bzw. Atrophie der Nebennierenrinde (siehe Abschnitt 4.4), Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (siehe Abschnitt 4.4), Steroid-Entzugssyndrom (siehe Abschnitt 4.4)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: metabolische Azidose, Natriumretention mit Ödembildung, Flüssigkeitsretention (siehe Abschnitt 4.4), hypokaliämische Alkalose, Dyslipidämie, verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, erhöhter Insulinbedarf (oder erhöhter Bedarf an oralen Hypoglykämika bei Diabetikern) (siehe Abschnitt 4.4), Lipomatose, Fettverteilungsstörungen wie Vollmondgesicht, Stammfettsucht, gesteigerter Appetit (der zu einer Gewichtszunahme führen kann)

Psychiatrische Erkrankungen
Nicht bekannt: affektive Störungen (einschließlich Depressionen, euphorische Stimmung, Affekt-Labilität, Arzneimittelabhängigkeit, suizidales Denken), psychotische Störungen (einschließlich Manie, Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Schizophrenie), psychische Störungen, Persönlichkeitsveränderungen, Verwirrtheitszustände, Angststörungen, Stimmungsschwankungen, abnormales Verhalten, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems
Nicht bekannt: epidurale Lipomatose (siehe Abschnitt 4.4), erhöhter intrakranieller Druck, benigne intrakranielle Hypertonie, Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4), Amnesie, kognitive Störungen, Schwindel, Kopfschmerzen

Augenerkrankungen
Nicht bekannt: verschwommenes Sehen, Katarakt, Glaukom, erhöhter intraokularer Druck, Exophthalmus, zentrale seröse Chorioretinopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Ohren und des Labyrinths
Nicht bekannt: Schwindel

Herzerkrankungen
Nicht bekannt: dekompensierte Herzinsuffizienz (bei gefährdeten Patienten), hypertrophe Kardiomyopathie bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen
Nicht bekannt: Hypertonie, Vaskulitis, Thrombose (siehe Abschnitt 4.4), Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Nicht bekannt: Lungenembolie, Gasping-Syndrom, Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Nicht bekannt: peptische Ulzera (mit möglicher peptischer Ulkusperforation und peptischer Ulkusblutung), Magenblutung, Pankreatitis, Oesophagitis, Darmperforation, abdominale Distension, abdominale Schmerzen, Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Nicht bekannt: Angioödem, Hirsutismus, Petechien, Ekchymosen, Steroidakne, Hautatrophie, Erythem, Hyperhidrose, Dehnungsstreifen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Hypopigmentierung der Haut

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Nicht bekannt: Muskelschwäche (bei Patienten mit Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4) kann eine reversible Verschlechterung der Muskelschwäche auftreten, die zu einer myasthenischen Krise fortschreiten kann), Myalgie, Myopathie (siehe Abschnitt 4.4), Osteoporose (siehe Abschnitt 4.4), Osteonekrose, pathologische Fraktur, Neuroarthropathie, Arthralgie, Wachstumshemmung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Nicht bekannt: Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhoe, Impotenz), unregelmäßige Menstruation

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Nicht bekannt: verzögerte Wundheilung, periphere Ödeme, Müdigkeit, Unwohlsein, Reaktionen an der Einstichstelle

Untersuchungen
Nicht bekannt: erhöhte Kaliumausscheidung (siehe Abschnitt 4.4), Kalium im Blut erniedrigt, Stickstoffbilanz negativ (aufgrund des Eiweißabbaus), Calcium im Urin erhöht (siehe Abschnitt 4.4), Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Harnstoff im Blut erhöht, Unterdrückung von Reaktionen auf Hauttests, Gewichtszunahme

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Nicht bekannt: Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Sehnenriss

Überempfindlichkeit gegen Hydrocortison oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.3) ist möglich.

Sehr selten Überempfindlichkeitsreaktionen bis zum Schock (insbesondere bei Patienten mit Asthma bronchiale und nach Nierentransplantation).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, je-

den Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nur bei Überdosierung über längere Zeit ist mit verstärkten Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere auf Endokrinium, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt zu rechnen.
Es gibt kein klinisches Krankheitsbild einer akuten Überdosierung mit Kortikosteroiden. Im Falle einer Überdosierung ist kein spezifisches Antidot verfügbar; die Behandlung ist unterstützend und symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliches Glukokortikoid
ATC-Code: H02AB09

Glukokortikoide, natürlich vorkommend und synthetisch, sind Steroide der Nebennierenrinde.

Natürlich vorkommende Glukokortikoide (Hydrocortison und Cortison), die auch Salz-retinierende Eigenschaften haben, werden bei Nebennierenrindeninsuffizienz als Substitutionstherapie angewendet. Ihre synthetischen Analoga werden primär wegen ihrer antiinflammatorischen Effekte bei Erkrankungen vieler Organsysteme angewendet.

Hydrocortison-Natriumsuccinat hat die gleichen metabolischen und antiinflammatorischen Wirkungen wie Hydrocortison. Bei parenteraler Verabreichung in äquimolarer Menge sind die zwei Verbindungen in ihrer biologischen Aktivität äquivalent. Der leicht lösliche Natriumsuccinat-Ester des Hydrocortisons ermöglicht die rasche intravenöse Verabreichung hoher Hydrocortisondosen in einer konzentrierten Lösung und eignet sich insbesondere zur raschen Einstellung hoher Hydrocortisonspiegel. Nach der intravenösen Injektion von Hydrocortison-Natriumsuccinat sind innerhalb einer Stunde nachweisliche Effekte sichtbar und bestehen für einen variablen Zeitraum.

Glukokortikoide verursachen tiefgreifende und vielfältige metabolische Effekte. Darüber hinaus modifizieren sie die Immunantwort des Körpers auf diverse Stimuli.

Die relative Wirksamkeit von Methylprednisolon-Natriumsuccinat und Hydrocortison-Natriumsuccinat, gezeigt durch die Senkung der Eosinophilen-Anzahl, nach intravenöser Verabreichung, verhält sich fünf zu eins. Dies ist mit der oralen Wirksamkeit von Methylprednisolon und Hydrocortison übereinstimmend.

Die Cushing-Schwellendosis für Erwachsene wird mit 30 bis 40 mg pro Tag angegeben. Mit der biologischen Halbwertszeit von über 8 bis 12 Stunden gehört Hydrocortison zu den kurz wirksamen Glukokortikoiden. Aufgrund der kurzen Wirkungsdauer führt Hydrocortison damit bei einer täglichen kontinuierlichen Gabe nicht zur Kumulation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Hydrocortison in gesunden männlichen Testpersonen wies eine nichtlineare Kinetik auf, wenn eine intravenöse Einzeldosis von Hydrocortison-Natriumsuccinat, die höher als 20 mg ist, verabreicht wurde.

Absorption
Nach Verabreichung von 5, 10, 20 und 40 mg intravenöser Einzeldosen von Hydrocortison-Natriumsuccinat bei gesunden männlichen Testpersonen lagen die nach 10 Minuten erhaltenen durchschnittlichen Höchstwerte bei 312, 573, 1 095 und 1 854 ng/ml. Hydrocortison-Natriumsuccinat wird bei intramuskulärer Verabreichung bei etwa 1 Stunde bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (Tmax) schnell absorbiert.

Verteilung
Hydrocortison wird weitreichend in den Geweben verteilt, passiert die Blut-Hirn-Schranke und geht in die Muttermilch über. Das Verteilungsvolumen von Hydrocortison reicht beim Steady State von etwa 20 bis 40 l. Hydrocortison bindet an das Glykoprotein Transcortin (Kortikosteroid bindendes Globulin) und an Albumin. Die Plasmaprotein-Bindung von Hydrocortison liegt bei Menschen bei etwa 92 %.

Metabolismus
Hydrocortison (Cortisol) wird durch die 11β HSD2 zu Cortison metabolisiert und weiter zu Dihydrocortison und Tetrahydrocortison. Andere Metabolite umfassen Dihydrocortisol, 5α Dihydrocortisol, Tetrahydrocortisol und 5α Tetrahydrocortisol. Cortison kann durch die 11β Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ 1 (11β HSD1) zu Cortisol umgewandelt werden.

Hydrocortison wird auch durch CYP3A4 zu 6β Hydroxycortisol (6β OHF) metabolisiert. 6β OHF variierte zwischen 2,8 % und 31,7 % aller produzierten Metaboliten und zeigt somit eine große interindividuelle Variabilität.

Die Metaboliten (Tetrahydro-, 6-Hydroxy-, 11-Keto- und 20-Hydroxy-Verbindungen) sind hormonell inaktiv und werden als Glukuronate renal ausgeschieden (ca. 90 % der applizierten Dosis innerhalb von 48 Stunden). Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Inaktivierung von Hydrocortison nicht beeinträchtigt; eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich. Die Wirkdauer ist länger als die Verweilzeit im Serum, sie beträgt im mittleren Dosisbereich 8 bis 12 Stunden.

Exkretion
Die Exkretion der verabreichten Dosis erfolgt innerhalb von 12 Stunden nahezu vollständig. Wenn Hydrocortison-Natriumsuccinat

intramuskulär verabreicht wird, wird es in einem ähnlichen Muster ausgeschieden wie es nach einer intravenösen Injektion beobachtet wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Hydrocortison-21-hydrogensuccinat und Hydrocortison besitzen eine sehr geringe akute Toxizität. Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der humantherapeutischen Exposition lagen.

Chronische Toxizität
Zur chronischen Toxizität bei Mensch und Tier liegen keine Erkenntnisse vor. Kortikoid-bedingte Vergiftungserscheinungen sind nicht bekannt. Bei einer längerfristigen Therapie mit Dosen im Bereich bzw. oberhalb der Cushing-Schwelle (30 bis 40 mg Hydrocortison/Tag entsprechend ca. 40 bis 54 mg Hydrocortison-21-hydrogensuccinat) muss mit ausgeprägten Nebenwirkungen gerechnet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial
Vorliegende Untersuchungsbefunde für Glukokortikoide ergeben keine Hinweise auf klinisch relevante genotoxische Eigenschaften.
Hinweise auf eine karzinogene oder mutagene Wirkung von Kortikosteroiden liegen nicht vor.

Karzinogenese
Hydrocortison hat während einer 2-jährigen Karzinogenitäts-Studie die Tumor Inzidenzen bei männlichen und weiblichen Ratten nicht erhöht. Kortikosteroide sind im bakteriellen Mutagenitäts-Test gleichbleibend negativ. Hydrocortison und Dexamethason haben *in vitro* in menschlichen Lymphozyten und *in vivo* in Mäusen Chromosom-Aberrationen hervorgerufen. Jedoch ist die biologische Relevanz dieser Ergebnisse unklar, da Hydrocortison während einer 2-jährigen Karzinogenitäts-Studie die Tumor Inzidenzen bei männlichen und weiblichen Ratten nicht erhöht hat. Fludrocortison (9α-Fluorohydrocortison, strukturell dem Hydrocortison ähnlich) war im menschlichen Lymphozyten Chromosomen-Aberrationstest negativ.

Mutagenese
Kortikosteroide sind im bakteriellen Mutagenitäts-Test gleichbleibend negativ. Hydrocortison und Dexamethason haben *in vitro* in menschlichen Lymphozyten und *in vivo* in Mäusen Chromosom-Aberrationen hervorgerufen. Jedoch ist die biologische Relevanz dieser Ergebnisse unklar, da Hydrocortison während einer 2-jährigen Karzinogenitäts-Studie die Tumor Inzidenzen bei männlichen und weiblichen Ratten nicht erhöht hat. Fludrocortison (9α Fluorohydrocortison, strukturell dem Hydrocortison ähnlich) war im menschlichen Lymphozyten Chromosomen-Aberrationstest negativ.

Reproduktionstoxizität
Tierversuche zeigten, dass die pränatale Exposition gegenüber sehr hohen Dosen von Glukokortikoiden zu Fehlbildungen (Gaumenspalte, Skelettfehlbildungen) führen kann. Außerdem zeigten tierexperimentelle Studien, dass die pränatale Exposition gegenüber hohen Dosen von Glukokortikoiden (die jedoch niedriger als die teratogenen Dosen waren) mit einem erhöhten Risiko für intrauterine Wachstumsretardierung, kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter und bleibende Veränderungen der Glukokortikoid-Rezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens verbunden sein kann.
Bei Ratten wurde eine Beeinträchtigung der Fertilität (verminderte Kopulationsrate und Implantationsrate, weniger lebende Feten) durch Kortikosteroide beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Mischampulle enthält im Lösungsmittel Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

HYDROCORTISON Pfizer 100 mg sine: 4 Jahre
HYDROCORTISON Pfizer 250 mg sine: 2 Jahre

HYDROCORTISON sine-Mischampullen sind nur zur Einmalentnahme vorgesehen.

Rekonstituierte Lösung:
Die Lösung muss unmittelbar nach der Rekonstitution verwendet werden.

Nach Entnahme:
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden.

Mischungen mit Infusionslösungen:
Die Haltbarkeit wurde für höchstens 4 Stunden bei bis zu 25 °C und lichtgeschützter Lagerung nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Rekonstitution:
Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mischampulle aus Typ-I-Glas mit zwei Butylgummistopfen und Plastikkopf mit 100 mg bzw. 250 mg Hydrocortison.

Packungsgrößen
Packungen mit 1 Mischampulle (N1)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

HYDROCORTISON Pfizer 100 mg sine: 6177448.00.00
HYDROCORTISON Pfizer 250 mg sine: 6177448.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

14. Juli 2003

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig