

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HydrocortiPUREN 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Hydrocortison.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 86,50 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

HydrocortiPUREN 10 mg Tabletten: Größe: ungefähr $8,5 \times 5$ mm.

Weiß bis gebrochen weiß, oval geformte, flache, abgeschrägte, unbeschichtete Tabletten mit der durch eine Bruchkerbe getrennten Prägung „H und I“ auf einer Seite und glatter Oberfläche auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

HydrocortiPUREN wird zur Substitutionstherapie bei kongenitaler Nebennierenhyperplasie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung muss abhängig vom Ansprechen des Patienten individuell angepasst werden. Es soll die niedrigstmögliche Dosis angewendet werden.

Das klinische Ansprechen auf die Behandlung ist zu überwachen und die Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen beobachtet werden, die möglicherweise eine Dosisanpassung erforderlich machen. Hierzu zählen Veränderungen im klinischen Zustand, die infolge einer Remission oder Verschlechterung der Krankheit, durch das individuelle Ansprechen auf das Arzneimittel und durch Stress (z. B. Operation, Infektion, Trauma) auftreten können. In Zeiten mit hoher Stressbelastung kann eine zeitweilige Erhöhung der Dosis erforderlich sein.

Bei kongenitaler Nebennierenhyperplasie, 10 - 15 mg/m²/Tag, aufgeteilt in 3 Dosen, je nach Ansprechen angepasst. Bei Patienten unter 12 Jahren sind andere Darreichungsformen und Stärken für die Verabreichung besser geeignet.

Bei Patienten, die eine Substitutionstherapie benötigen, muss die Tagesdosis, wenn möglich, in drei aufgeteilten Dosen gegeben werden, wobei die erste Dosis doppelt so hoch ist wie die zweite und dritte Dosis.

Die Hydrocortison-Dosis ist in Stresssituationen, zum Beispiel im Zusammenhang mit Verletzungen, Infektionen oder chirurgischen Eingriffen, auf das 2- bis 4-Fache zu erhöhen. Falls erforderlich, muss der Patient auf eine parenterale Behandlung umgestellt werden.

Wenn eine Langzeitbehandlung abgesetzt wird, muss die Dosis schrittweise über einen Zeitraum von Wochen oder Monaten verringert werden, je nach Dosierung und Dauer der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis für den kürzesten Zeitraum verwendet wird und der Tagesbedarf als Einzeldosis am Morgen oder, wenn möglich, als Einzeldosis am Morgen an alternierenden Tagen gegeben wird. Eine häufige Patientenbeobachtung ist erforderlich, um die Dosis entsprechend der Aktivität der Erkrankung zu titrieren.

Vor Operationen, während schwerwiegender Verletzungen oder Erkrankungen bei Patienten mit bekannter Nebenniereninsuffizienz oder zweifelhaften Nebennierenreserven
Vor Operationen muss der Anästhesist informiert werden, wenn der Patient Corticosteroide anwendet oder angewendet hat.

In weniger schweren Situationen, in denen keine parenterale Gabe von Hydrocortison erforderlich ist (z. B. bei leichten Infektionen, mittelschwerem Fieber jeglicher Ursache und Stresssituationen wie kleineren chirurgischen Eingriffen), muss besonders auf die Möglichkeit des Auftretens einer akuten Nebenniereninsuffizienz geachtet werden und die normale tägliche orale Ersatzdosis muss zeitweilig erhöht werden. Die tägliche Hydrocortison-Gesamtdosis sollte auf das Doppelte oder Dreifache der üblichen Dosis gesteigert werden. Am Ende der zeitweiligen Erkrankungsepisode können die Patienten wieder zu ihrer normalen Hydrocortison-Ersatzdosis zurückkehren.

In schweren Situationen ist eine sofortige Dosiserhöhung erforderlich, und die orale Hydrocortisongabe muss durch eine parenterale Behandlung ersetzt werden. Eine parenterale Anwendung von Hydrocortison ist während vorübergehender Krankheitsepisoden wie schweren Infektionen, insbesondere bei Gastroenteritis mit Erbrechen und/oder Diarrhoe, hohem Fieber jeglicher Ursache sowie bei starkem körperlichem Stress, beispielsweise bei einem schwerwiegenden Unfall oder einer Operation unter Allgemeinnarkose, angezeigt. Wenn eine parenterale Gabe von Hydrocortison erforderlich ist, sollte die Anwendung in einer Einrichtung erfolgen, in der Reanimationsausrüstungen für den Fall einer adrenalen Krise vorhanden sind.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Überwachung der klinischen Reaktion empfohlen und kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Die Elimination von Hydrocortison kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörung langsamer sein, und eine Dosisanpassung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörung erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von HydrocortiPUREN bei Kindern unter 12 Jahren vor. Für Kinder unter 12 Jahren gibt es andere hydrocortisonhaltige Arzneimittel.

Ältere Patienten

Steroide müssen bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden, da die Nebenwirkungen im fortgeschrittenen Alter verstärkt auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

- Systemische Pilzinfektionen.
- Patienten mit systemischen Infektionen (es sei denn, es wird eine spezifische Behandlung mit Antiinfektiva durchgeführt).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungNebenwirkungen der Corticosteroid-Substitutionstherapie

Die meisten Nebenwirkungen von Corticosteroiden stehen im Zusammenhang mit der jeweiligen Dosierung sowie der Anwendungsdauer. Die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen ist daher geringer, wenn Corticosteroide als Substitutionstherapie angewendet werden.

Die Patienten sollten eine „Steroid-Behandlungskarte“ bei sich tragen, die klare Anweisungen zu den zu ergreifenden Vorsichtsmaßnahmen zur Risikominimierung gibt und Einzelheiten über den verschreibenden Arzt, das Arzneimittel, die Dosierung und die Dauer der Behandlung enthält.

Nebennierenkrise

Wenn ein Kind erbricht oder akut erkrankt, sollte unverzüglich eine parenterale Hydrocortisongabe eingeleitet werden. Die Betreuungspersonen des Kindes sollten darin geschult sein, in Notfällen eine solche Anwendung vorzunehmen.

Bei längerer Behandlung entwickelt sich eine Atrophie der Nebennierenrinde, die auch noch Jahre nach Beendigung der Behandlung bestehen kann. Das Absetzen von Corticosteroiden nach einer Langzeitbehandlung muss daher immer schrittweise erfolgen, um eine akute Nebenniereninsuffizienz zu vermeiden, wobei das Absetzen je nach Dosis und Dauer der Behandlung über Wochen oder Monate erfolgen muss. Während einer längeren Behandlung ist bei gleichzeitiger Erkrankung, Trauma oder chirurgischem Eingriff eine vorübergehende Erhöhung der Dosis erforderlich. Wenn Corticosteroide nach einer längeren Behandlung abgesetzt wurden, müssen sie möglicherweise vorübergehend wieder gegeben werden.

Es sollte die niedrigstmögliche Dosierung von Corticosteroiden gegeben werden, und wenn eine Verringerung der Dosierung möglich ist, sollte diese schrittweise erfolgen.

Infektionen und Impfungen

Ein Ersatz von Corticosteroiden bei Nebenniereninsuffizienz führt nicht zu Immunsuppression und stellt daher keine Kontraindikation für die Gabe von Lebendimpfstoffen dar.

Bei der Hydrocortison-Substitutionstherapie ist keine Erhöhung des Infektionsrisikos zu erwarten, alle auftretenden Infektionen sind jedoch stringent zu behandeln und es muss frühzeitig mit der Gabe von Stressdosen von Steroiden begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz besteht bei Infektionen die Gefahr einer lebensbedrohlichen adrenalen Krise. Daher ist eine erhöhte klinische Wachsamkeit für Infektionen erforderlich und bei Infektionsverdacht frühzeitig ein Spezialist zu konsultieren.

Psychische Nebenwirkungen

Patienten und/oder Betreuungspersonen müssen darauf hingewiesen werden, dass bei erwachsenen Patienten, die mit Hydrocortison-Substitutionstherapien behandelt wurden, potenziell schwere psychische Nebenwirkungen, wie Euphorie, Manie, Psychosen mit Halluzinationen und Delirium aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.8). Die Symptome treten typischerweise innerhalb weniger Tage oder Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Die Risiken können bei hoher Dosierung/systemischer Exposition (siehe auch Abschnitt 4.5) höher sein, obwohl die Höhe der Dosierung keine Vorhersagen zu Beginn, Art, Schweregrad oder Dauer der Reaktionen erlaubt. Die meisten Reaktionen klingen entweder nach der Reduzierung oder dem Absetzen der Dosis ab, obwohl eine spezifische Behandlung notwendig sein kann. Patienten/Betreuungspersonen müssen angehalten werden, medizinischen Rat einzuholen, wenn bedenkliche psychische Symptome auftreten, vor allem, wenn depressive Stimmungen oder Selbstmordgedanken vermutet werden. Patienten/Betreuungspersonen sollten auch auf mögliche psychische Störungen achten, die entweder während oder unmittelbar nach einer schrittweisen Reduzierung/einem Absetzen systemischer Steroide auftreten können, obwohl solche Reaktionen selten berichtet wurden.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn der Einsatz systemischer Corticosteroide bei Patienten in Betracht gezogen wird, die selbst oder deren Verwandte ersten Grades an schweren affektiven Störungen leiden oder in der Vergangenheit gelitten haben. Dazu gehören depressive oder manisch-depressive Erkrankungen und vorherige Steroidpsychosen.

Infektionen

Eine längere Behandlung mit Corticosteroiden erhöht die Anfälligkeit für Infektionen und deren Schweregrad. Auch das klinische Erscheinungsbild von Infektionen kann atypisch sein.

Corticosteroide können einige Anzeichen einer Infektion verschleiern, und einige schwerwiegende Infektionen wie Sepsis und Tuberkulose können ein fortgeschrittenes Stadium erreichen, bevor sie erkannt werden. Bei Patienten, die Corticosteroide erhalten, kann die Lokalisierung der Infektion unter Umständen nicht möglich sein.

Corticosteroide können den Nitroblau-Tetrazolium-Test zum Nachweis einer bakteriellen Infektion verfälschen und zu falsch negativen Ergebnissen führen.

Corticosteroide können eine latente Amöbiasis oder Strongyloidiasis reaktivieren oder eine aktive Erkrankung verstärken. Daher wird empfohlen, eine latente oder aktive Amöbiasis und Strongyloidiasis auszuschließen, bevor eine Corticosteroid-Behandlung bei Patienten eingeleitet wird, bei denen ein Risiko für eine dieser Erkrankungen besteht oder die Symptome aufweisen, die auf eine dieser Erkrankungen hindeuten.

Windpocken sind besonders problematisch, da diese normalerweise harmlose Erkrankung bei immunsupprimierten Patienten tödlich verlaufen kann. Patienten (oder Eltern von Kindern, die Hydrocortison-Tabletten erhalten), die keine eindeutige Anamnese von

Windpocken haben, sollten darauf hingewiesen werden, engen persönlichen Kontakt mit Windpocken oder Herpes Zoster zu vermeiden. Im Falle einer Exposition sollten sie dringend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Eine passive Immunisierung mit Varizella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) ist bei exponierten, nicht immunen Patienten erforderlich, die systemische Corticosteroide erhalten oder in den letzten 3 Monaten angewendet haben; diese sollte innerhalb von 10 Tagen nach der Windpockenexposition erfolgen. Bestätigt sich die Diagnose Windpocken, ist eine fachärztliche Betreuung und dringende Behandlung erforderlich. Die Corticosteroide dürfen nicht abgesetzt werden und die Dosis muss möglicherweise erhöht werden.

Corticosteroide können systemische Pilzinfektionen verstärken und dürfen daher bei Vorliegen solcher Infektionen nicht gegeben werden, es sei denn, sie sind zur Behandlung lebensbedrohlicher Arzneimittelreaktionen durch Amphotericin erforderlich. Zudem wurde über Fälle berichtet, in denen die gleichzeitige Anwendung von Amphotericin und Hydrocortison zu Herzvergrößerung und kongestiver Herzinsuffizienz geführt hat. Literaturberichte deuten auf einen offensichtlichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Corticosteroiden und der Ruptur der freien Wand des linken Ventrikels nach einem kürzlich erlittenen Myokardinfarkt hin; daher muss eine Behandlung mit Corticosteroiden bei diesen Patienten mit großer Vorsicht durchgeführt werden.

Wenn Corticosteroide bei Patienten mit latenter Tuberkulose oder Tuberkulinreaktivität angezeigt sind, ist eine genaue Überwachung erforderlich, da eine Reaktivierung auftreten kann. Bei längerer Behandlung mit Corticosteroiden müssen diese Patienten eine prophylaktische Chemotherapie erhalten.

Hydrocortison in höheren als physiologischen Dosen

Wenn höhere als physiologische Dosen über einen gewissen Zeitraum gegeben werden, muss überwacht werden, ob infektionsbedingte Komplikationen (durch Bakterien wie Mykobakterien oder Hefepilze) auftreten, und es sollte auf Impfungen verzichtet werden. Mittlere und hohe Dosen von Hydrocortison oder Cortison können einen Anstieg des Blutdrucks, Salz- und Wassereinlagerungen sowie eine erhöhte Kaliumausscheidung bewirken. Diese Wirkungen sind bei den synthetischen Derivaten weniger wahrscheinlich, es sei denn, sie werden in hohen Dosen eingesetzt. Eine Einschränkung der Salzzufuhr und eine zusätzliche Kaliumzufuhr können erforderlich sein. Eine Langzeitbehandlung mit höheren als physiologischen Hydrocortison-Dosen kann zu klinischen Symptomen führen, die denen des Cushing-Syndroms ähneln (erhöhte Adipositas, abdominale Fettleibigkeit, Bluthochdruck und Diabetes). Eine solche Langzeitbehandlung kann zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität führen.

Alle Corticosteroide erhöhen die Kalziumausscheidung. Höhere Dosen der Glucocorticoid-Ersatzbehandlung können möglicherweise zu einer verminderten Knochenmineraldichte führen.

Die Knochenmineraldichte kann bei Kindern beeinträchtigt werden, wenn höhere Dosen von Ersatzsteroiden gegeben werden. Je nach Ansprechen des einzelnen Patienten sollte die niedrigste geeignete Steroiddosis gegeben werden.

Corticosteroide sollten in folgenden Fällen mit Vorsicht eingesetzt werden: Niereninsuffizienz, Hypertonie, Diabetes oder Diabetes in der Familienanamnese, kongestive Herzinsuffizienz, Thrombophlebitis, exanthematische Erkrankungen, chronische Nephritis, akute Glomerulonephritis, metastasierendes Karzinom, Osteoporose (postmenopausale Patientinnen sind besonders gefährdet), schwere Affektstörungen (insbesondere wenn in der Vorgeschichte eine steroidinduzierte Psychose aufgetreten ist), Epilepsie, vorherige Steroidmyopathie, Glaukom (oder Glaukom in der Familienanamnese), Myasthenia gravis, unspezifische Colitis ulcerosa, Divertikulitis,

frische Darmanastomosen, aktives oder latentes peptisches Ulkus. Bei Patienten, die hohe Dosen von Corticosteroiden erhalten, können die Anzeichen einer Peritonealreizung nach einer Magen-Darm-Perforation minimal oder nicht vorhanden sein.

Diabetes kann sich verschlechtern, so dass eine höhere Insulindosis erforderlich wird. Ein latenter Diabetes mellitus kann zum Ausbruch kommen.

Es wurde über Fettembolie als eine mögliche Komplikation von Hyperkortisonismus berichtet.

Funktionsstörungen der Schilddrüse

Die Wirkung von Corticosteroiden ist bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion und bei Patienten mit Zirrhose verstärkt. Bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz muss auf eine mögliche Schilddrüsenfehlfunktion geachtet werden, da sowohl eine Hypothyreose als auch eine Hyperthyreose die Exposition gegenüber verabreichtem Hydrocortison deutlich beeinflussen können.

Thyreotoxische periodische Paralyse

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.

Sehstörungen

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden 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 Corticosteroide gemeldet wurden.

Eine längere Anwendung von Corticosteroiden kann zu hinteren subkapsulären Katarakten, Glaukom mit möglicher Schädigung der Sehnerven führen und die Entstehung von sekundären Augeninfektionen durch Pilze oder Viren begünstigen. Corticosteroide sind bei Patienten mit okulärer Herpes simplex-Infektion wegen der möglichen Perforation der Hornhaut mit Vorsicht einzusetzen.

Corticosteroide können die Beweglichkeit und Anzahl der Spermien erhöhen oder verringern.

Es können Unregelmäßigkeiten bei der Menstruation auftreten, und diese Möglichkeit muss weiblichen Patienten gegenüber erwähnt werden.

Bei Patienten, die Corticosteroide erhalten, sind seltene Fälle von anaphylaktoiden Reaktionen aufgetreten, insbesondere bei Patienten mit Allergien gegen Arzneimittel in der Anamnese.

Absetzen

Infolge eines zu raschen Absetzens von Corticosteroiden kann es zu einer arzneimittelbedingten sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz kommen, die sich durch eine schrittweise Dosisreduktion minimieren lässt. Diese Form der relativen Insuffizienz kann noch Monate nach dem Absetzen der Behandlung fortbestehen; daher muss in jeder Stresssituation, die in diesem Zeitraum auftritt, die Corticosteroid-Behandlung wieder

aufgenommen werden. Wenn der Patient bereits Steroide erhält, muss die Dosis möglicherweise erhöht werden. Da die Sekretion von Mineralocorticoiden beeinträchtigt sein kann, muss gleichzeitig Salz und/oder ein Mineralocorticoid gegeben werden (siehe 4.5).

Das Absetzen des Corticosteroids nach einer längeren Behandlung kann zu Entzugssymptomen, einschließlich Fieber, Myalgie, Arthralgie und Unwohlsein, führen. Bei Patienten, die länger als drei Wochen systemische Corticosteroide in mehr als physiologischen Dosen (etwa 30 mg Hydrocortison) erhalten haben, darf das Absetzen nicht abrupt erfolgen. Wie die Dosisreduzierung durchgeführt werden muss, hängt in erster Linie davon ab, ob bei einer Verringerung der Dosis systemischer Corticosteroide mit einem Wiederauftreten der Krankheit zu rechnen ist. Während des Absetzens kann eine klinische Bewertung der Krankheitsaktivität erforderlich sein. Ist ein Wiederauftreten der Krankheit nach Absetzen der systemischen Corticosteroide unwahrscheinlich, aber es besteht Ungewissheit über die Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebenniere (HHN), kann die Dosis des systemischen Corticosteroids schnell auf physiologische Dosen reduziert werden. Sobald eine Tagesdosis von 30 mg Hydrocortison erreicht ist, sollte die Dosisreduktion langsamer erfolgen, damit sich die HHN-Achse wieder normalisieren kann.

Ein abruptes Absetzen einer systemischen Corticosteroid-Behandlung, die über einen Zeitraum von bis zu drei Wochen durchgeführt wurde, ist geeignet, wenn davon ausgegangen werden kann, dass ein Wiederauftreten der Krankheit nicht zu erwarten ist. Ein abruptes Absetzen von Dosen mit bis zu 160 mg Hydrocortison, die über einen Zeitraum von drei Wochen gegeben wurden, wird bei der Mehrzahl der Patienten wahrscheinlich nicht zu einer klinisch relevanten Suppression der HHN-Achse führen. Bei den folgenden Patientengruppen muss ein schrittweises Absetzen der systemischen Corticosteroid-Behandlung erwogen werden, auch wenn die Behandlung nur drei Wochen oder weniger andauerte:

- Patienten, die wiederholt systemische Corticosteroide erhalten haben, insbesondere wenn die Behandlungen länger als drei Wochen andauerten
- wenn innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer Langzeitbehandlung (Monate oder Jahre) eine Kurzzeitbehandlung verschrieben wurde
- Patienten, die systemische Corticosteroide in Dosen von mehr als 160 mg Hydrocortison erhalten
- Patienten, die wiederholt Dosen in den Abendstunden einnehmen.

Lebendimpfstoffe

Lebendimpfstoffe dürfen Personen mit einer durch hohe Dosen von Corticosteroiden beeinträchtigten Immunantwort nicht gegeben werden. Die Reaktion auf Impfstoffe kann eingeschränkt sein, und bei Lebendimpfstoffen besteht die Gefahr einer generalisierten Infektion. Abgetötete Impfstoffe oder Toxoide können gegeben werden, obwohl ihre Wirkung unter Umständen vermindert sein kann.

Kinder und Jugendliche

Corticosteroide verursachen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter eine Wachstumsretardierung, die irreversibel sein kann. Die Behandlung sollte auf die niedrigste Dosis beschränkt werden, die erforderlich ist, um die gewünschte klinische Reaktion zu erreichen, und wenn eine Dosisreduzierung möglich ist, sollte diese schrittweise erfolgen. Übermäßige Gewichtszunahme bei geringerem Größenwachstum oder andere Symptome oder Anzeichen des Cushing-Syndroms deuten auf einen überhöhten Glucocorticoid-Ersatz hin. Säuglinge müssen regelmäßig ärztlich beurteilt werden und müssen mindestens alle 3 bis 4 Monate untersucht werden, um Wachstum, Blutdruck und allgemeines Wohlbefinden zu beurteilen.

Ältere Patienten

Die als häufig eingestuften Nebenwirkungen von systemischen Corticosteroiden können im Alter schwerwiegendere Folgen haben, insbesondere Osteoporose, Hypertonie, Hypokaliämie, Diabetes, Infektionsanfälligkeit und Verdünnung der Haut. Eine engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich, um lebensbedrohliche Folgen zu verhindern (siehe Abschnitt 4.2).

Hypertrophe Kardiomyopathie

Nach der Gabe von Hydrocortison an Frühgeborene wurde über eine hypertrophe Kardiomyopathie berichtet, weshalb eine angemessene diagnostische Bewertung und Überwachung der Herzfunktion und -struktur durchgeführt werden muss.

HydrocortiPUREN enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten HydrocortiPUREN nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hydrocortison wird über das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die als CYP3A4-Inhibitoren (wie zum Beispiel Ketoconazol und Erythromycin) oder -Induktoren (wie zum Beispiel Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Efavirenz) wirken, kann daher zu unerwünschten Veränderungen in der Serumkonzentration von Hydrocortison und zum Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere einer adrenalen Krise, führen. Bei der Anwendung solcher Arzneimittel ist vermutlich eine Dosisanpassung erforderlich und die Patienten müssen engmaschig überwacht werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren und bei denen die Dosis von Hydrocortison möglicherweise erhöht werden muss, sind unter anderem:

- Antikonvulsiva: Phenytoin, Carbamazepin und Oxcarbazepin
- Antibiotika: Rifampicin und Rifabutin
- Barbiturate, einschließlich Phenobarbital und Primidon
- Antiretrovirale Arzneimittel: Efavirenz und Nevirapin

Arzneimittel/Substanzen, die CYP3A4 hemmen und bei denen die Dosis von Hydrocortison möglicherweise reduziert werden muss, sind unter anderem:

- Antimykotika: Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol
- Antibiotika: Erythromycin und Clarithromycin
- Antiretrovirale Arzneimittel: Ritonavir
- Grapefruitsaft
- Lakritz

Corticosteroide hemmen die Wirkung von Diuretika. Glucocorticosteroide sind für die Ausscheidung von freiem Wasser über die Nieren erforderlich.

Hohe Dosen von Corticosteroiden beeinträchtigen die Immunantwort auf Impfstoffe; die gleichzeitige Anwendung mit Lebendimpfstoffen ist zu vermeiden (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Plazentagängigkeit von Corticosteroiden variiert zwischen verschiedenen Arzneimitteln, Hydrocortison passiert jedoch leicht die Plazentaschranke.

Die Gabe von Corticosteroiden an trächtige Tiere kann zu Anomalien in der fetalen Entwicklung führen, einschließlich Gaumenspalten, intrauteriner Wachstumsverzögerung und Beeinträchtigung von Gehirnwachstum und -entwicklung. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Corticosteroide zu einer erhöhten Inzidenz von angeborenen Anomalien wie Gaumen-/Lippenspalten beim Menschen führen. Wenn sie jedoch über einen längeren Zeitraum oder wiederholt während der Schwangerschaft gegeben werden, könnten Corticosteroide das Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung erhöhen. Schwangere Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn es bei ihnen zu einer Flüssigkeitsretention oder Präeklampsie kommt. Theoretisch kann beim Neugeborenen nach pränataler Exposition gegenüber Corticosteroiden ein Hypoadrenalismus auftreten, der sich jedoch in der Regel nach der Geburt spontan zurückbildet und nur selten klinische Relevanz besitzt. Wie bei allen Arzneimitteln dürfen Corticosteroide nur verschrieben werden, wenn der Nutzen für Mutter und Kind die Risiken überwiegt. Wenn Corticosteroide jedoch unerlässlich sind, können Patientinnen mit normaler Schwangerschaft so behandelt werden, als ob sie nicht schwanger wären.

Stillzeit

Corticosteroide gehen in die Muttermilch über, obwohl für Hydrocortison keine Daten verfügbar sind. Bei Säuglingen von Müttern, die über einen längeren Zeitraum hohe Dosen systemischer Corticosteroide erhalten, kann es zu einer gewissen Nebennierensuppression kommen. Die Behandlung der Mutter sollte sorgfältig in den Krankenakten des Säuglings dokumentiert werden, um die weitere Verlaufskontrolle zu erleichtern.

Fertilität

Bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz wurde eine verminderte Parität festgestellt, was höchstwahrscheinlich auf die zugrunde liegende Erkrankung zurückzuführen ist, aber es gibt keinen Hinweis darauf, dass Hydrocortison in den für die Substitutionstherapie verwendeten Dosierungen die Fruchtbarkeit beeinträchtigt.

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

Hydrocortison PUREN hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Hydrocortison kann Vertigo, Gesichtsfeldausfälle sowie Muskelschwund und -schwäche verursachen. Wenn dies der Fall ist, sollten die Patienten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Hydrocortison wird als Substitutionstherapie gegeben, um den normalen Cortisolspiegel wiederherzustellen. Das Nebenwirkungsprofil bei der Behandlung der Nebenniereninsuffizienz ist daher nicht mit dem von anderen Erkrankungen vergleichbar, die wesentlich höhere Dosen oraler oder parenteraler Glucocorticoide erfordern. Nebenwirkungen bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, die mit physiologischen Hydrocortison-Spiegeln behandelt werden, hängen hauptsächlich mit einer Über- oder Unterdosierung zusammen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Patienten mit Nebenniereninsuffizienz beobachtet wurden, die mit Hydrocortison (modifizierte Freisetzung oder kontinuierliche

subkutane Hydrocortisoninfusion) behandelt wurden, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit: Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Psychose mit Halluzinationen und Delirium Manie Euphorie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastritis Übelkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hypokaliämische Alkalose

Darüber hinaus wurden für andere hydrocortisonhaltige Arzneimittel, die für andere Indikationen als die Substitutionstherapie der Nebenniereninsuffizienz in höheren Dosen gegeben wurden, die folgenden Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit nicht bekannt):

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, < 10)	Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, < 1/100)	Selten ($\geq 1/10\,000$, < 1/1\,000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Leukozytose
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeit, Aktivierung einer Infektion (Tuberkulose, Pilz- und Virusinfektionen einschließlich Herpes)
Endokrine Erkrankungen					Induktion von Glucoseintoleranz oder Diabetes mellitus, erhöhte oder verminderte Beweglichkeit und Anzahl der Spermien, menstruelle Unregelmäßigkeiten, Amenorrhoe, Entwicklung eines cushingoiden Zustands, Unterdrückung des Wachstums bei Kindern, sekundäre Unempfindlichkeit der Nebennierenrinde und der Hypophyse (insbesondere in Stresssituationen, wie bei Traumata, Operationen oder

					Erkrankungen), verringerte Toleranz gegenüber Kohlehydraten, Manifestationen von latentem Diabetes mellitus, Hyperglykämie, erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Hypoglykämika bei Diabetes, Hirsutismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstöru ngen		Hypokaliämie, Natriumretenti on	Appetitsteig erung		Hypertonie, erhöhte Kalziumausscheid ung, Flüssigkeitsretenti on, die zu Ödemen führt, Gewicht erhöht, negative Stickstoffbilanz durch Proteinkatabolism us
Psychiatrische Erkrankungen ^(a)		Ein breites Spektrum an psychiatrische n Erkrankungen, darunter: Affekterkrank ungen (wie zum Beispiel gereizte Stimmung, depressive Verstimmung und labile Stimmung und Suizidgedanke n), psychotische Reaktionen (einschließlich Wahn und verschlimmert er Schizophrenie)			Es wurde von Verhaltensstörun gen, Reizbarkeit, Angst, Schlafstörungen und kognitiven Funktionsstörun gen einschließlich Verwirrtheit und Amnesie berichtet.
Erkrankungen des Nervensystems				Intrakraniell er Druck erhöht (<i>Pseudotum or cerebri</i>), Konvulsion en	Vertigo, Kopfschmerzen, Unwohlsein.
Augenerkrankun gen					Hintere subkapsuläre Katarakte, erhöhter

					intraokulärer Druck, Papillenödem, Verdünnung des Hornhautgewebes oder der Sklera, Verschlimmerung von ophthalmologischen Viruserkrankungen, Glaukom, Exophthalmus.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					Vertigo
Herzerkrankungen					Myokardruptur nach kürzlich erlittenem Myokardinfarkt Kongestives Herzversagen bei anfälligen Patienten Hypertrophische Kardiomyopathie bei Frühgeburten
Gefäßerkrankungen					Hypertonie Thromboembolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				Pankreatitis	Peptischer Ulkus mit möglicher Perforation und Blutung, Perforation des Dün- und Dickdarms, insbesondere bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, aufgetriebenem Bauch, ulzerative Ösophagitis, Dyspepsie, Candidose des Ösophagus, Gastroenteritis, Diarrhöe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					Verzögerte Wundheilung, dünne, brüchige Haut, Petechien und Ekchymose, Erythem, Striae, Teleangiectasien, Akne, vermehrtes Schwitzen, kann

					Reaktionen auf Hauttests unterdrücken, andere Hautreaktionen wie allergische Dermatitis, Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Schwangerschaftsstreifen.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelatrophie, Muskelschwäche, Osteoporose (insbesondere bei Frauen nach der Menopause), Osteoporose mit spontanen Frakturen		Aseptische Knochennekrose der Oberschenkel- und Oberarmköpfe, Sehnenriss	Steroidale Myopathie, vertebrale Kompressionsfrakturen, pathologische Frakturen der langen Knochen, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Ermüdung

(a) Nebenwirkungen sind häufig und können sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern auftreten. Bei Erwachsenen wird die Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen auf 5-6 % geschätzt. Es wurde über psychische Nebenwirkungen beim Absetzen von Corticosteroiden berichtet, und psychische Abhängigkeit ist beobachtet worden; die Häufigkeit ist nicht bekannt.

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, jeden 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

In seltenen Fällen wurden nach einer Überdosierung von Glucocorticoiden eine akute Toxizität und/oder Todesfälle berichtet. Ein Antidot existiert nicht. Bei durch chronische Vergiftung verursachten Reaktionen ist vermutlich keine Behandlung erforderlich, es sei denn, der Patient leidet an einer Erkrankung, die ihn besonders anfällig für negative Effekte von Corticosteroiden macht. In diesem Fall sollte bei Bedarf eine systematische Behandlung eingeleitet werden.

Anaphylaktische und Überempfindlichkeitsreaktionen können mit Adrenalin, künstlicher Überdruckbeatmung und Aminophyllin behandelt werden. Der Patient sollte in einer warmen und ruhigen Umgebung untergebracht werden.

Die biologische Halbwertszeit von Hydrocortison beträgt etwa 100 Minuten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline, Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein., ATC-Code: H02AB09

Hydrocortison ist ein Glucocorticoid. Glucocorticoide sind natürlich vorkommende und synthetisch hergestellte Nebennieren-Steroide, die schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert werden.

Hydrocortison gilt als das wichtigste von der Nebennierenrinde gebildete Corticosteroid. Natürlich vorkommende Glucocorticosteroide (Hydrocortison und Cortison), die auch salzretinierend wirken, werden als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz eingesetzt. Wegen ihrer potenten entzündungshemmenden Wirkungen werden sie auch bei Erkrankungen zahlreicher Organsysteme eingesetzt. Glucocorticoide haben tiefgreifende und vielseitige metabolische Wirkungen. Sie modifizieren zudem die Immunantwort des Körpers auf verschiedene Reize.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Hydrocortison wird rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und 90 % oder mehr des Arzneimittels sind reversibel an Protein gebunden.

Die Bindung erfolgt an zwei Proteinfractionen. Das eine, ein Corticosteroid-bindendes Globulin, ist ein Glykoprotein; das andere ist Albumin.

Hydrocortison wird in der Leber und in den meisten Körpergeweben zu seinen hydrierten Formen und Abbauprodukten wie Tetrahydrocortison und Tetrahydrocortisol metabolisiert. Diese werden über den Harn ausgeschieden, größtenteils in Form von Glucuronid-Konjugaten, ein sehr kleiner Anteil aber auch als unverändertes Hydrocortison.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass eine pränatale Exposition gegenüber sehr hohen Glucocorticoid-Dosen zu Fehlbildungen (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen) führen kann. Tierexperimentelle Studien haben auch gezeigt, dass eine pränatale Exposition gegenüber hohen Glucocorticoid-Dosen (die jedoch unter den teratogenen Dosierungen liegen) mit einem erhöhten Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerungen, kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter und dauerhaften Veränderungen der Glucocorticoid-Rezeptordichte, des Neurotransmitter-Umsatzes und des Verhaltens verbunden sein kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon (K-30)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HydrocortiPUREN ist in weißen, undurchsichtigen Blisterpackungen aus PVC-Aluminiumfolie erhältlich.

Packungsgrößen:

Blisterpackungen: 20, 25, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

HydrocortiPUREN 10 mg Tabletten 7001194.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

08.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig