



SOLU-CORTEF®
(Hidrocortisona)
Polvo para Solución Inyectable

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

SOLU-CORTEF 100 mg/2 mL Polvo para Solución Inyectable.
SOLU-CORTEF 250mg/2 mL Polvo para Solución Inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sistema Act-O-Vial de SOLU-CORTEF 100 mg/2 mL luego de la reconstrucción contiene: succinato de sodio de hidrocortisona equivalente a 100 mg de hidrocortisona.

Cada sistema Act-O-Vial de SOLU-CORTEF 250 mg/2 mL luego de la reconstrucción contiene: succinato de sodio de hidrocortisona equivalente a 250 mg de hidrocortisona.

Excipiente(s) con efecto conocido:

SOLU-CORTEF 250 mg/2 mL Polvo para Solución Inyectable contiene 25,3 mg de sodio.
Para conocer una lista completa de los excipientes, consulte la sección 7.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Intravenosa (I.V.) o intramuscular (I.M.).

4. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

5. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

5.1 Indicaciones terapéuticas

1. Trastornos endocrinos

Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria.

Insuficiencia adrenocortical aguda.

En el periodo preoperatorio y en caso de traumatismo o enfermedades graves, en pacientes con insuficiencia adrenocortical o cuando la reserva suprarrenal está en duda.

Choque sin respuesta al tratamiento convencional, en especial cuando existe o se sospecha que hay insuficiencia adrenocortical.

Hiperplasia suprarrenal congénita.

Tiroiditis no supurativa.

Hipercalcemia asociada con el cáncer.

2. Trastornos no endocrinos

Trastornos Reumáticos: se administra como tratamiento adyuvante para administración a corto plazo (para ayudar al paciente durante un episodio agudo o exacerbación) de:

- Bursitis aguda y subaguda;
- Artritis gotosa aguda;
- Tenosinovitis no específica aguda;
- Espondilitis anquilosante;
- Epicondilitis;
- Osteoartritis postraumática;
- Artritis psoriásica;

- Artritis reumatoidea, incluida la artritis reumatoidea juvenil (los casos seleccionados pueden requerir un tratamiento de mantenimiento de dosis bajas);
- Osteoartritis sinovial.

Enfermedad del colágeno: Durante una exacerbación o como tratamiento de mantenimiento en casos seleccionados de:

- Carditis reumática aguda;
- Dermatomiositis sistémica (polimiositis);
- Lupus eritematoso sistémico.

Enfermedades dermatológicas:

- Dermatitis ampollosa herpetiforme;
- Dermatitis exfoliativa;
- Micosis fungoide;
- Pénfigo;
- Eritema multiforme severo (síndrome de Stevens-Johnson);
- Psoriasis severa;
- Dermatitis seborreica severa.

Estados Alérgicos: control de las condiciones alérgicas severas o incapacitantes, intratables mediante tratamiento convencional:

- Edema laríngeo agudo no infeccioso;
- Dermatitis atópica;
- Asma bronquial;
- Dermatitis de contacto;
- Reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos;
- Enfermedad del suero;
- Urticaria como reacción postransfusional.

Enfermedades oftalmológicas: se indica en procesos inflamatorios y alérgicos, severos, agudos y crónicos que comprometen el ojo, tales como:

- Conjuntivitis alérgica;
- Úlceras marginales corneales alérgicas;
- Inflamación en el segmento anterior;
- Coriorretinitis;
- Coroiditis y uveítis posteriores difusas;
- Herpes zóster oftálmico;
- Iritis e iridociclitis;
- Queratitis;
- Neuritis óptica;
- Oftalmia simpática.

Enfermedades Gastrointestinales: para ayudar al paciente en un periodo crítico de la enfermedad en:

- Colitis ulcerativa (tratamiento sistémico);
- Enteritis regional (tratamiento sistémico).

Enfermedades Respiratorias:

- Neumonía aspirativa;
- Beriliosis;
- Tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada cuando se utiliza concomitantemente con la quimioterapia antituberculosa correspondiente;
- Síndrome de Löeffler no tratable por otros medios;
- Sarcoidosis sintomática.

Trastornos hematológicos:

- Anemia hemolítica adquirida (autoinmune);
- Anemia hipoplásica congénita (eritroide);
- Eritroblastopenia (anemia de glóbulos rojos);
- Púrpura trombocitopénica idiopática en adultos (solamente administración i.v., la administración i.m. está contraindicada);
- Trombocitopenia secundaria en adultos.

Enfermedades Neoplásicas: para el tratamiento paliativo de:

- Leucemia aguda infantil;
- Leucemia y linfomas en adultos.

Estados edematosos: para inducir la diuresis o remisión de proteinuria en el síndrome nefrótico, sin uremia del tipo idiopático o aquel debido al lupus eritematoso.

Emergencias médicas:

- Choque secundario a la insuficiencia adrenocortical, o choque sin respuesta al tratamiento convencional debido a la insuficiencia adrenocortical;
- Trastornos alérgicos agudos (asma severa, reacciones anafilácticas, picaduras de insectos, etc.) después de tratar con epinefrina.

Si bien no existen ensayos clínicos bien controlados (controlados con placebo, doble ciego), los datos extraídos de modelos en animales experimentales indican que los corticosteroides pueden ser útiles para el choque hemorrágico, traumático y quirúrgico en los que no han sido efectivos los tratamientos estándares (p. ej., reposición de líquidos, etc.) (ver la sección 5.4 Advertencias y precauciones especiales de administración).

Varios:

- Triquinosis con compromiso neurológico o miocárdico;
- Meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente al administrarse concurrentemente con quimioterapia antituberculosa.

5.2 Posología y método de administración

Posología

La dosis inicial de succinato sódico de hidrocortisona se encuentra entre 100 mg a 500 mg o más (hidrocortisona equivalente de succinato sódico de hidrocortisona), dependiendo de la severidad de la patología.

Esta dosis se puede repetir en intervalos de 2, 4 o 6 horas de acuerdo con la respuesta del paciente y su condición clínica. Se puede reducir la dosis en niños. Esta reducción se rige más por la severidad de la condición y la respuesta del paciente que por la edad o el peso corporal. Sin embargo, nunca debe ser menor de 25 mg diarios. Los requisitos de dosificación son variables y deben individualizarse en función de la enfermedad a tratar, su gravedad y la respuesta del paciente durante toda la duración del tratamiento. Se debe tomar una decisión de riesgo/beneficio en cada caso individual de manera continua.

Se debe usar la dosis más baja posible de corticosteroides para controlar la patología bajo tratamiento durante el período mínimo. La dosis de mantenimiento adecuada debe determinarse disminuyendo la dosis inicial del fármaco en pequeños decrementos a intervalos de tiempo apropiados hasta que se alcance la dosis más baja que mantendrá una respuesta clínica adecuada.

En general, la terapia con dosis altas de corticosteroides debe continuarse solo hasta que la condición del paciente se haya estabilizado, lo que ocurre entre 48 y 72 horas después de la administración inicial. Aunque los efectos adversos asociados con la terapia con dosis altas de corticoides a corto plazo son poco comunes, puede ocurrir ulceración péptica. Se puede requerir tratamiento con antiácidos como medida profiláctica.

Puede producirse hipernatremia cuando el tratamiento con hidrocortisona debe continuarse por periodos superiores a 48-72 horas. Bajo dichas circunstancias puede ser útil reemplazar el succinato sódico de hidrocortisona por otro corticosteroide, como el succinato sódico de metilprednisolona, en el que la retención de sodio es prácticamente nula.

Si después de un tratamiento a largo plazo se va a suspender el medicamento, debe retirarse gradualmente en lugar de bruscamente (ver sección 5.4 Advertencias y precauciones especiales de administración).

Los pacientes sometidos a condiciones de estrés severas, tras un tratamiento con corticosteroide, deben controlarse cuidadosamente para detectar signos y síntomas de insuficiencia adrenocortical.

El tratamiento con corticosteroides es complementario y no un reemplazo para el tratamiento convencional.

En pacientes con enfermedad hepática puede presentarse un aumento del efecto (consulte la sección 5.4 Advertencias y precauciones especiales de administración) y puede ser necesaria una reducción de dosis.

Método de administración

Vía intramuscular o intravenosa.

Este medicamento puede administrarse por inyección intravenosa, perfusión intravenosa, o inyección intramuscular. El método preferido para su administración en caso de emergencia es la inyección intravenosa. Después del periodo de emergencia inicial, se debe considerar la administración de una preparación inyectable de acción prolongada o una preparación oral. El tratamiento se inicia administrando el succinato sódico de hidrocortisona durante periodos de 30 segundos (p. ej., succinato sódico de hidrocortisona equivalente a 100 mg de hidrocortisona) a 10 minutos (p. ej., 500 mg o más).

Para conocer las instrucciones para la reconstitución del medicamento antes de la administración, consulte la sección 7.6.

5.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 7.1.
- Pacientes con infecciones fúngicas sistémicas.
- Administración intratecal, excepto como parte de ciertos regímenes de quimioterapia.
- Administración epidural
- Administración de vacunas de microorganismos vivos, activos o vivos atenuados en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

5.4 Advertencias y precauciones especiales de administración

Efecto inmunosupresor/susceptibilidad aumentada a infecciones

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, algunas veces pueden ocultar algunos signos de infección, y es posible que aparezcan nuevas infecciones durante su administración. Es posible también que se disminuya la resistencia y que sea imposible localizar la infección. Las infecciones patógenas, entre ellas, infecciones virales, bacterianas, fúngicas, protozoarias o helmínticas en cualquier parte del cuerpo pueden estar asociadas con la administración de corticosteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, la inmunidad humoral o la función neutrófila. Estas infecciones pueden ser leves, pero a veces pueden ser severas e incluso mortales. Con el aumento de dosis de corticosteroides, aumenta la incidencia de infecciones.

Los individuos que reciben terapia con fármacos que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a infecciones que los individuos sanos. Por ejemplo, la varicela y el sarampión pueden tener una progresión más seria, o incluso fatal, en niños o adultos no inmunizados que reciben corticosteroides.

La administración de vacunas de microorganismos vivos, activos o vivos atenuados está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Se pueden administrar vacunas de microorganismos muertos o inactivos en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida. Los procedimientos de inmunización indicados pueden llevarse a cabo en pacientes que reciben dosis de corticosteroides no inmunosupresoras.

La administración de succinato sódico de hidrocortisona en tuberculosis activa deberá restringirse a los casos de tuberculosis diseminada o fulminante, en los que se utilizan los corticosteroides en conjunto con un tratamiento antituberculoso apropiado. Si se administran corticosteroides en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina, es necesario que se realice una observación minuciosa para detectar una posible reactivación de la enfermedad. Durante el tratamiento prolongado con corticosteroides, estos pacientes también deben recibir quimioprofilaxis.

Se han informado casos de sarcoma de Kaposi en pacientes que reciben tratamiento con corticosteroides. La interrupción del tratamiento con corticosteroides puede dar como resultado la remisión clínica.

La función de los corticosteroides en el choque séptico ha sido controversial, con estudios iniciales que reportan tanto efectos benéficos como perjudiciales. Más recientemente, se sugirió que los corticosteroides suplementarios son beneficiosos en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su uso de rutina en el choque séptico. Una revisión sistemática del uso de corticosteroides en dosis altas, por un corto periodo de tiempo, no soporta su uso. Sin embargo, los metaanálisis y una revisión sugieren que las administraciones más prolongadas (5-11 días) de bajas dosis de corticosteroides pueden reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de vasopresores.

Efectos en el sistema inmune

Pueden ocurrir reacciones alérgicas. Debido a que se han presentado reacciones cutáneas y anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia corticosteroide, aunque raramente, se recomienda establecer las medidas preventivas adecuadas antes de la administración, en especial cuando el paciente tiene un antecedente de alergia a algún medicamento.

Efectos en el sistema endocrino

En pacientes con tratamiento de corticosteroides sujetos a estrés inusual, está indicado el incremento de la dosis de corticosteroides de acción rápida antes, durante o después de la situación estresante.

Las dosis farmacológicas de corticosteroides administradas por largos periodos de tiempo pueden resultar en supresión hipotalámica-hipofisaria-suprarrenal (insuficiencia adrenocortical secundaria). El grado y la duración de la insuficiencia adrenocortical producida son variables entre pacientes y dependen de la dosis, frecuencia, tiempo de administración y duración de la terapia con glucocorticoides.

Efectos psiquiátricos

Durante la administración de corticosteroides pueden aparecer trastornos psiquiátricos que varían desde euforia, insomnio, cambios en el estado de ánimo, cambios en la personalidad y depresión severa hasta manifestaciones psicóticas clínicamente evidentes. Además, cualquier inestabilidad emocional o tendencia psicótica existente puede agravarse por la administración de corticosteroides.

Pueden ocurrir reacciones adversas psiquiátricas potencialmente serias con esteroides sistémicos. Los síntomas surgen, generalmente, pocos días o semanas después del inicio del tratamiento. La mayoría de las reacciones desaparecen después de la reducción de la dosis o la discontinuación, aunque puede requerirse un tratamiento específico. Se han notificado efectos psicológicos después de la discontinuación de los corticosteroides, sin embargo, su frecuencia es desconocida. Se debe alertar a los pacientes/cuidadores a buscar asistencia médica si desarrollan síntomas psicológicos, especialmente si se sospecha de estado de ánimo depresivo o ideación suicida. Se debe alertar a los pacientes/cuidadores acerca de los posibles trastornos psiquiátricos que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la reducción de la dosis/descontinuación de los esteroides sistémicos.

Efectos en el sistema nervioso

Los corticosteroides se deben utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos.

Los corticosteroides se deben utilizar con precaución en pacientes con miastenia gravis (consulte también la información sobre miopatía en la sección “Efectos musculoesqueléticos”).

Se notificaron reacciones adversas serias asociadas con las vías de administración intratecal/epidural.

Se notificaron casos de lipomatosis epidural en pacientes que utilizaban corticosteroides, generalmente en casos de utilización prolongada a dosis altas.

Trastornos visuales

Se pueden presentar perturbaciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas tales como visión borrosa u otras perturbaciones visuales, se debe considerar referir al paciente a un oftalmólogo para la evaluación de posibles causas que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC) que han sido reportadas después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. La coriorretinopatía serosa central puede producir desprendimiento de retina.

Los corticosteroides se deben utilizar con precaución en pacientes con herpes ocular simple debido a una posible perforación de la córnea.

Efectos cardíacos

Los efectos indeseables de los glucocorticoides en el sistema cardiovascular, tales como dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados con factores de riesgo cardiovasculares a efectos cardiovasculares adicionales, si se utilizan dosis altas y prolongadas. Del mismo modo, los corticosteroides deben ser utilizados con precaución en dichos pacientes y se debe prestar atención especial a la modificación del riesgo y un monitoreo cardíaco adicional de ser necesario. La terapia con dosis bajas puede reducir la incidencia de complicaciones en la terapia con corticosteroides.

Los corticosteroides sistémicos deben utilizarse con precaución en los casos de insuficiencia cardíaca congestiva, y solamente si es estrictamente necesario.

Cardiomiopatía hipertrófica

Se reportó cardiomiopatía hipertrófica después de la administración de hidrocortisona en bebés prematuros y, por consiguiente, se debe realizar una evaluación diagnóstica apropiada y un monitoreo de la función y estructura cardíaca.

Efectos vasculares

Con la utilización de corticosteroides se reportaron casos de trombosis incluyendo tromboembolismo venoso. Por lo tanto, los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tengan o puedan tener predisposición a desórdenes tromboembólicos.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión.

Efectos gastrointestinales

Las dosis elevadas de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No hay un acuerdo generalizado sobre si los corticosteroides *per se* son responsables de las úlceras pépticas detectadas durante la terapia; sin embargo, la terapia con glucocorticoides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica y con una probabilidad de que se presente perforación o hemorragia sin dolor significativo. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar la peritonitis u otros signos o síntomas asociados con problemas gastrointestinales como la perforación, obstrucción y pancreatitis. El riesgo de desarrollo de úlceras gastrointestinales aumenta cuando se asocian los corticosteroides a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en colitis ulcerativa no específica si existe la probabilidad de perforación, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente.

Efectos hepato biliares

Se reportaron trastornos hepato biliares, que pueden ser reversibles después de la discontinuación del tratamiento. Por lo tanto, se requiere un monitoreo adecuado.

La hidrocortisona puede tener un efecto aumentado en pacientes con enfermedades hepáticas, puesto que el metabolismo y la eliminación de la hidrocortisona están significativamente disminuidos en estos pacientes.

Efectos musculoesqueléticos

Se ha informado miopatía aguda asociada a la administración de dosis elevadas de corticosteroides, generalmente en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (p. ej., miastenia gravis) o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con agentes anticolinérgicos tales como bloqueadores neuromusculares (por ejemplo, pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede afectar a los músculos oculares y respiratorios y puede producir cuadriparesia. Es posible que la creatina quinasa aumente. La mejora o recuperación clínica después de suspender el tratamiento con corticosteroides puede requerir desde semanas hasta años.

La osteoporosis se asocia generalmente a la terapia a largo plazo de dosis elevadas de glucocorticoides.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con osteoporosis.

Enfermedades renales y urinarias

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Enfermedades Generales

La hidrocortisona puede producir aumento de la presión arterial, retención de agua y sal y aumento en la excreción de potasio. Es posible que se requiera una dieta restringida en sal y administrar suplementos de potasio.

Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Complicaciones de intervenciones relacionadas con lesiones e intoxicaciones

No está recomendado el uso de corticosteroides sistémicos y, por lo tanto, no debe utilizarse para tratar lesiones cerebrales traumáticas. Un estudio multicéntrico reveló el aumento de la mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en pacientes a los que se les administró succinato sódico de metilprednisolona en

comparación con el placebo. No se estableció una relación causal con el tratamiento de succinato sódico de metilprednisolona.

Otras advertencias y precauciones

Debido a que las complicaciones de tratamiento con glucocorticoides dependen de la dosis y duración del tratamiento, se debe efectuar una evaluación del riesgo/beneficio en cada caso de forma individual en lo que respecta a la dosis y a la duración del tratamiento. También se debe considerar la idoneidad de la terapia diaria o intermitente.

Se debe administrar la dosis más baja posible de corticosteroides para el control de la patología en tratamiento y, cuando la reducción de la dosis sea posible, la reducción debe ser de forma gradual.

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha notificado el síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes con neoplasias malignas, incluidas las neoplasias malignas hematológicas y los tumores sólidos, tras el uso de corticosteroides sistémicos solos o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, como los pacientes con tumores que tienen una tasa proliferativa alta, una carga tumoral alta y una alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, deben ser monitoreados de cerca y se deben tomar las precauciones adecuadas.

El ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos deben ser utilizados con precaución cuando se administren en conjunto con corticosteroides (consulte la sección 5.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se ha reportado crisis de feocromocitoma que puede ser fatal después de la administración de corticosteroides sistémicos. Los corticosteroides deben ser administrados únicamente a pacientes con sospecha o confirmación de feocromocitoma después de la evaluación apropiada del riesgo/beneficio.

Información sobre los excipientes

Sodio

SOLU-CORTEF 100 mg/2 mL Polvo para Solución Inyectable contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por mL, es decir, es prácticamente “exento” de sodio.

SOLU-CORTEF 250mg/2 mL Polvo para Solución Inyectable contiene 25,3 mg de sodio por frasco para inyección, equivalente al 1,27% de la ingesta máxima diaria recomendada (IDR) por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Se debe monitorear cuidadosamente el crecimiento y desarrollo de lactantes y niños en terapia prolongada con corticosteroides.

El crecimiento puede verse disminuido en niños que reciben tratamiento a largo plazo con dosis diaria dividida de glucocorticoides. Se debe restringir la administración de ese régimen únicamente para emergencias.

Los bebés y niños con terapia prolongada de corticosteroides tienen un riesgo significativo de presión intracraneal aumentada.

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de efectos indeseables sistémicos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el riesgo aumentado de efectos indeseables sistémicos de los corticosteroides, debiendo, en este caso, monitorear a los pacientes en relación con estos efectos.

5.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La hidrocortisona es metabolizada por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2) y por la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP). La enzima CYP3A4 cataliza la 6 β -hidroxilación de los esteroides, el paso metabólico de fase I esencial para los corticosteroides endógenos y sintéticos. Muchos otros compuestos también son sustratos del CYP3A4, algunos de los cuales (así como otros fármacos) han demostrado modificar el metabolismo de los glucocorticoides al inducir (regulación positiva) o inhibir la enzima CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A4: pueden disminuir el aclaramiento hepático y aumentar la concentración plasmática de la hidrocortisona. En presencia de un inhibidor de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina y jugo de toronja), puede ser necesario ajustar la dosis de hidrocortisona para evitar la toxicidad por esteroides.

Inductores de CYP3A4: pueden aumentar el aclaramiento hepático y disminuir la concentración de hidrocortisona. En presencia de un inductor de CYP3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), puede ser necesario aumentar la dosis de hidrocortisona para lograr la respuesta deseada.

Sustratos de CYP3A4: en presencia de otro sustrato de CYP3A4, el aclaramiento hepático de hidrocortisona puede verse afectado, lo que requiere los ajustes de dosis correspondientes. Es posible que los eventos adversos asociados con el uso de cada medicamento solo ocurran con mayor probabilidad en el caso de la administración simultánea.

Efectos no mediados por CYP3A4: en la Tabla 1 a continuación se describen otras interacciones y efectos que pueden ocurrir con la hidrocortisona.

La Tabla 1 contiene una lista y una descripción de los efectos o interacciones más comunes y/o clínicamente significativos con la hidrocortisona.

Tabla 1. Efectos/interacciones importantes de fármacos o sustancias con hidrocortisona

Tipo o clase de fármaco - Fármaco o sustancia	Interacción/Efecto
Antibacteriano - Isoniazida	Inhibidor de CYP3A4
Antibiótico, Antituberculoso - Rifampicina	Inductor de CYP3A4
Anticoagulantes (orales)	El efecto de los corticosteroides en los anticoagulantes orales es variable. Se informaron casos de efecto aumentado o disminuido de los anticoagulantes cuando se administraron simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, los índices de coagulación se deben monitorear de forma que se mantengan los efectos anticoagulantes deseados.
Anticonvulsivantes - Carbamazepina	Inductor (y sustrato) de CYP3A4
Anticonvulsivantes - Fenobarbital - Fenitoína	Inductores de CYP3A4
Anticolinérgicos - Bloqueadores neuromusculares	Los corticosteroides pueden influir en el efecto de los anticolinérgicos. 1 - Se ha reportado miopatía aguda con el uso concomitante de dosis altas de corticosteroides y anticolinérgicos, como medicamentos bloqueadores neuromusculares (consulte la sección 5.4 Advertencias y precauciones especiales de administración, Efectos musculoesqueléticos). 2 - Se ha informado antagonismo de los efectos bloqueantes neuromusculares de pancuronio y vecuronio en pacientes tratados con corticosteroides. Esta interacción puede esperarse con todos los bloqueadores neuromusculares competitivos.
Anticolinesterásicos	Los corticosteroides pueden reducir los efectos de los anticolinesterásicos en la miastenia gravis.
Antidiabéticos	Dado que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en sangre, pueden ser necesarios ajustes de la dosis de los medicamentos antidiabéticos.
Antieméticos - Aprepitant - Fosaprepitant	Inhibidores (y sustratos) de CYP3A4
Antifúngicos - Itraconazol - Ketoconazol	Inhibidores (y sustratos) de CYP3A4
Antivirales - Inhibidores de proteasa - VIH	Inhibidores (y sustratos) de CYP3A4 1 – Los inhibidores de proteasa, tales como indinavir y ritonavir, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los corticosteroides. 2 – Los corticosteroides pueden inducir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH, resultando en concentraciones plasmáticas reducidas.
Potenciador farmacocinético - Cobicistat	Inhibidor de CYP3A4
Inhibidores de aromatasa	La supresión suprarrenal inducida por la aminoglutetimida puede

- Aminoglutetimida	exacerbar alteraciones endocrinas provocadas por el tratamiento prolongado con glucocorticoides.
Bloqueadores del canal de calcio - Diltiazem	Inhibidor (y sustrato) de CYP3A4
Glucósidos cardíacos - Digoxina	El uso concomitante de corticosteroides con glucósidos cardíacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o toxicidad de los digitálicos asociada a hipopotasemia. En todos los pacientes con esta asociación terapéutica se deben monitorear de forma cercana mediante la determinación de electrolitos séricos, particularmente los niveles de potasio.
Estrógenos (incluyendo anticonceptivos orales que contienen estrógenos)	Inhibidor (y sustrato) de CYP3A4 Los estrógenos pueden potenciar los efectos de la hidrocortisona debido al aumento de la concentración de transcortina, disminuyendo así la cantidad de hidrocortisona disponible para ser metabolizada. Pueden necesitarse ajustes de la dosis de hidrocortisona si se adicionan o retiran los estrógenos de un régimen de dosificación estable.
Jugo de toronja	Inhibidor de CYP3A4
Inmunosupresores - Ciclosporina	Inhibidor (y sustrato) de CYP3A4 1) Puede aumentarse la actividad de la ciclosporina y los corticoides, cuando se utilizan de forma concomitante. Se reportaron convulsiones con el uso concomitante de corticoides y ciclosporina.
Inmunosupresores - Ciclofosfamida - Tacrolimus	Sustratos de CYP3A4
Antibacterianos macrólidos - Claritromicina - Eritromicina	Inhibidores (y sustratos) de CYP3A4
Antibacterianos macrólidos - Troleandomicina	Inhibidor de CYP3A4
AINes - Dosis altas de ácido acetilsalicílico	1) Puede aumentar la incidencia de hemorragias gastrointestinales y ulceraciones cuando los corticosteroides se administran con AINEs. 2) Los corticosteroides pueden aumentar el aclaramiento de dosis altas de ácido acetilsalicílico lo que puede conducir a una disminución de la concentración sérica de los salicilatos. La discontinuación del tratamiento con corticosteroide puede llevar a un aumento de la concentración sérica de salicilatos, lo que puede conducir a un riesgo aumentado de toxicidad por salicilatos.
Agentes reductores de potasio	Cuando los corticosteroides se administran de forma concomitante con agentes que reducen el potasio (es decir, diuréticos), se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar el desarrollo de hipopotasemia. También existe un mayor riesgo de hipopotasemia con el uso concomitante de corticosteroides con anfotericina B, xantenos o agonistas beta 2. Se han informado casos en los que el uso concomitante de anfotericina B e hidrocortisona fue seguido de cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva.

5.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Los corticosteroides han demostrado reducir la fertilidad en estudios en animales (consulte la sección 6.3 Datos de seguridad preclínicos).

Embarazo

Algunos estudios realizados en animales de laboratorio revelaron que los corticosteroides, incluyendo la hidrocortisona, pueden causar malformaciones en el feto al ser administrados a la madre en dosis elevadas. Sin embargo, los corticosteroides no parecen causar anomalías congénitas cuando se administran a mujeres embarazadas. Debido a que no se han llevado a cabo estudios reproductivos adecuados en humanos con metilprednisolona, este producto medicinal debe usarse únicamente después de la evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio para la madre y feto.

Algunos corticosteroides atraviesan fácilmente la placenta. Algunos estudios retrospectivos demuestran un aumento de la incidencia de peso bajo al nacer en bebés de madres que recibían corticosteroides. En humanos, el

riesgo de bajo peso al nacer parece estar relacionado con la dosis y puede minimizarse con la administración de dosis más bajas de corticosteroides. Los bebés nacidos de madres que han recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deben ser observados minuciosamente y evaluados para detectar signos de insuficiencia suprarrenal.

No se conocen efectos de los corticosteroides en el trabajo de parto y parto.

Se observaron cataratas en lactantes de madres tratadas con terapia de larga duración con corticosteroides durante el embarazo.

Lactancia

Los corticosteroides se excretan a través de la leche materna.

Este medicamento solo debe utilizarse durante la lactancia después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo para la madre y el recién nacido.

Los corticosteroides que se pasan a la leche materna pueden suprimir el crecimiento e interferir con la producción endógena de glucocorticoides en lactantes amamantados.

5.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

No han sido estudiados los efectos de los corticosteroides sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Las reacciones adversas tales como síncope, vértigo y convulsiones pueden ocurrir después del tratamiento con corticosteroides. Si los pacientes presentan estos síntomas, no deben conducir o utilizar máquinas.

5.8 Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas descritas son típicas de los corticosteroides sistémicos. Su inclusión en esta lista no indica necesariamente que determinado efecto específico haya sido observado con esta formulación en particular.

Lista tabular de reacciones adversas

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas	
Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infecciones oportunistas, infección
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Sarcoma de Kaposi (ha sido notificado en pacientes que reciben terapias con corticosteroides)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucocitosis
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad al medicamento; Reacción anafiláctica; Reacción anafilactoide
Trastornos endocrinos	Supresión del eje hipotalámico hipofisario suprarrenal, Cushingoide; Síndrome de discontinuación de esteroides
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Acidosis metabólica; Retención de sodio; Retención de fluidos; Alcalosis hipopotasémica; Dislipidemia; Alteración de la tolerancia a la glucosa; Aumento de la necesidad de insulina (los agentes hipoglucemiantes orales en diabéticos), Lipomatosis; Aumento del apetito (que puede llevar a un aumento de peso)
Trastornos psiquiátricos	Trastornos afectivos (incluyendo depresión, humor eufórico, labilidad emocional, dependencia a medicamentos, ideación suicida); Trastorno psicótico (incluyendo manía, ilusión, alucinaciones y esquizofrenia); Problemas mentales; Alteración de la personalidad; Estado confusional; Ansiedad; Alteración del estado de ánimo; Comportamiento anormal; Insomnio; Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Lipomatosis epidural; Aumento de la presión intracraniana; Hipertensión intracraniana benigna; Convulsiones; Amnesia; Alteraciones cognitivas; Mareo; Cefaleas
Trastornos oculares	Coriorretinopatía serosa central; Cataratas; Glaucoma Exoftalmia; Visión borrosa (consulte la sección 5.4)

Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles); cardiomiopatía hipertrófica (en bebés prematuros)
Trastornos vasculares	Trombosis; hipertensión; Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Embolia pulmonar; síndrome del jadeo; Hipo
Trastornos gastrointestinales	Úlcera péptica (con posible perforación y hemorragia); Perforación intestinal; Hemorragia gástrica; Pancreatitis; Esofagitis; Distensión abdominal; Dolor abdominal; Diarrea, Dispepsia; Náusea
Trastornos de los tejidos cutáneos y subcutáneos	Angioedema; Hirsutismo; Petequias; Equimosis; Atrofia de la piel; Eritema; Hiperhidrosis; Estrías en la piel; Erupción cutánea; Prurito; Urticaria; Acné; Hipopigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conjuntivos	Debilidad muscular; Mialgia; Miopatía; Atrofia muscular; Osteoporosis; Osteonecrosis; Fracturas patológicas; Artropatía neuropática; Artralgia; Retraso del crecimiento
Trastornos de los órganos genitales y de la mama	Menstruación irregular
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Alteración en la cicatrización; Edema periférico; Fatiga; Malestar general; Reacción en el sitio de la inyección
Exámenes complementarios de diagnóstico	Aumento de la presión intraocular; Disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono; Disminución del potasio en la sangre; Aumento de calcio en la orina; Aumento de la alanina aminotransferasa; Aumento del aspartato aminotransferasa; Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea; Aumento de la urea sanguínea; Supresión de la reacción a las pruebas cutáneas; aumento de peso
Complicaciones de intervenciones relacionadas con lesiones e intoxicaciones	Fracturas vertebrales por compresión; Ruptura de tendón

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@minsa.gob.pe a través del formato correspondiente. Si se encuentra en Bolivia puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono +591-2-2112202 y/o escribir a la Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud a través de la plataforma <https://misa.agemed.gob.bo/externo>.

5.9 Sobredosis

No existe un síndrome clínico de sobredosis aguda con corticosteroides. En caso de sobredosis, no hay disponible un antídoto específico; el tratamiento es de soporte y sintomático.

La hidrocortisona es dializable.

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 8.2.2 Glucocorticoides, código ATC H02AB09.

Los glucocorticoides, sintéticos o de origen natural, son esteroides adrenocorticales.

Los glucocorticoides de origen natural (hidrocortisona y cortisona), que también tienen propiedades de retención de sal, se usan como terapia de reemplazo en estados de deficiencia adrenocortical. Sus análogos sintéticos se utilizan principalmente por sus efectos antiinflamatorios en trastornos de muchos sistemas de órganos.

El succinato sódico de hidrocortisona tiene las mismas acciones metabólicas y antiinflamatorias que la hidrocortisona. Al administrarlos por vía parenteral y en cantidades equimolares, los dos compuestos son equivalentes en actividad biológica. El éster de succinato de sodio de hidrocortisona es altamente soluble en agua, lo que permite la administración intravenosa inmediata de altas dosis de hidrocortisona en un pequeño volumen de solvente y es particularmente útil cuando se requieren rápidamente altos niveles de hidrocortisona en sangre. Después de la inyección intravenosa de succinato sódico de hidrocortisona, los efectos son evidentes en una hora y persisten durante un período de tiempo variable.

Los glucocorticoides causan efectos metabólicos profundos y variados. Además, modifican la respuesta inmunitaria del organismo ante diversos estímulos.

La potencia relativa del succinato sódico de metilprednisolona y el succinato sódico de hidrocortisona, como lo indica la disminución en el recuento de eosinófilos después de la administración intravenosa, es de cinco a uno. Estos datos son consistentes con la potencia relativa de la metilprednisolona y la hidrocortisona en sus formulaciones orales.

6.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la hidrocortisona en varones sanos demostró una cinética no lineal cuando se administró una dosis intravenosa única de succinato sódico de hidrocortisona superior a 20 mg. Los parámetros farmacocinéticos correspondientes de la hidrocortisona se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Media de los parámetros farmacocinéticos de hidrocortisona después de dosis intravenosas únicas

	Varones sanos (21-29 años; N = 6)			
Dosis (mg)	5	10	20	40
Total de exposición ($AUC_{0-\infty}$; ng·h/mL)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Depuración (CL ; mL/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Volumen de Distribución en el estado estacionario (V_{ds} ; L)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)
Semivida de eliminación ($t_{1/2}$; h)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)

$AUC_{0-\infty}$ = área bajo la curva desde el tiempo cero hasta el infinito

Absorción

Tras la administración de dosis únicas de 5, 10, 20 y 40 mg de succinato sódico de hidrocortisona a varones sanos, los valores pico medios obtenidos a los 10 minutos de la administración fueron de 312, 573, 1095 y 1854 ng/mL, respectivamente. El succinato sódico de hidrocortisona se absorbe rápidamente cuando se administra por vía intramuscular.

Distribución

La hidrocortisona se distribuye ampliamente en los tejidos, atraviesa la barrera hematoencefálica y se excreta en la leche materna. El volumen de distribución en estado estacionario de la hidrocortisona osciló entre aproximadamente 20 y 40 L (Tabla 3). La hidrocortisona se une a la glicoproteína transcortina (es decir, la globulina transportadora de corticosteroides) y a la albúmina. La unión a proteínas plasmáticas de hidrocortisona en humanos es de aproximadamente 92%.

Metabolismo

La hidrocortisona (es decir, el cortisol) es metabolizada por la 11 β -HSD2 a cortisona y, posteriormente, a dihidrocortisona y tetrahidrocortisona. Otros metabolitos incluyen dihidrocortisol, 5 α -dihidrocortisol, tetrahidrocortisol y 5 α -tetrahidrocortisol. La cortisona se puede convertir en cortisol a través de la 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD1).

6.3 Datos de seguridad preclínica

Carcinogenicidad

La hidrocortisona no aumentó la incidencia de tumores en ratones macho y hembra durante un estudio de carcinogenicidad de 2 años.

Mutagénesis

Los corticosteroides, una clase de hormonas esteroideas que incluye la hidrocortisona, son consistentemente negativos en las pruebas de mutagenicidad bacteriana. La hidrocortisona y la dexametasona inducen aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos *in vitro* y en ratones *in vivo*. Sin embargo, la relevancia biológica de estos resultados no está clara ya que la hidrocortisona no aumentó la incidencia de tumores en ratones macho y hembra

durante un estudio de carcinogenicidad de 2 años. La fludrocortisona (9 α -fluorohidro cortisona, estructuralmente similar a la hidro cortisona) dio negativo en la prueba de aberraciones cromosómicas de linfocitos humanos.

Toxicidad reproductiva

Se ha demostrado que los corticosteroides reducen la fertilidad cuando se administran a ratas. Se administraron dosis de 0, 10 y 25 mg/kg/día mediante inyección subcutánea una vez al día durante 6 semanas en ratas macho. Estos se aparearon con hembras no tratadas. La dosis más alta se redujo a 20 mg/kg/día después del día 15. Se observó una disminución de la capacidad de cópula, que puede haber sido secundaria a la disminución del peso de los órganos accesorios. Se redujo el número de implantaciones y fetos vivos.

Se ha demostrado que los corticosteroides son teratogénicos en muchas especies cuando se administran en dosis equivalentes a la dosis humana. En estudios de reproducción en animales, se ha demostrado que los glucocorticoides aumentan la incidencia de malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas), letalidad embrionofetal (p. ej., aumento de las reabsorciones) y retraso del crecimiento intrauterino. Se observó paladar hendido cuando se administró hidro cortisona a ratones y hámsteres preñados durante la organogénesis.

7. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

7.1 Lista de excipientes

Cada sistema Act-O-Vial de SOLU-CORTEF 100 mg/2 mL Polvo para Solución Inyectable y SOLU-CORTEF 250 mg/2 mL Polvo para Solución Inyectable contiene:

Compartimiento inferior: Fosfato de sodio monobásico monohidratado, fosfato disódico anhidro, hidróxido sódico, agua para inyección.

Compartimiento superior: Agua para inyección.

7.2 Incompatibilidades

No aplicable.

7.3 Tiempo de vida útil

No administre el producto una vez superada la fecha de vencimiento que figura en el empaque.

Utilizar inmediatamente después de la reconstitución.

7.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Consulte las condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

Administre la solución solamente si es transparente.

7.5 Precauciones especiales de administración y manipulación

Preparación de las soluciones:

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de material particulado y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Instrucciones para la utilización del vial “act-o-vial”

1. Presione hacia abajo el activador plástico para forzar el diluyente hacia el compartimiento inferior.
2. Agite suavemente para lograr la solución a partir del polvo estéril.
3. Retire el plástico que cubre el centro de la tapa.
4. Esterilice la parte superior de la tapa con un germicida adecuado.

Nota: Debe completar los pasos 1 a 4 antes de continuar

5. Inserte de lleno una aguja a través del centro de la tapa, hasta que la punta se haga visible adentro del vial.
6. Invierta el vial y retire la dosis.

Para la inyección intramuscular o intravenosa no se necesita volver a diluir.

Para la perfusión intravenosa, prepare la solución como se describe anteriormente. A esta solución se le puede agregar de 100 mL a 1000 mL de solución de dextrosa al 5% (o solución salina isotónica o dextrosa al 5% en solución salina isotónica si el paciente no tiene restricción de sodio).

A la solución de 250 mg se pueden agregar de 250 mL a 1000 mL, de los mismos diluyentes; a la solución de 500 mg se pueden agregar de 500 mL a 1000 mL de los mismos diluyentes, y a la solución de 1000 mg, hasta 1000 mL de los mismos diluyentes.

En los casos en que se desee administrar una cantidad pequeña de líquido, se puede agregar de 100 mg a 3000 mg de succinato sódico de hidrocortisona a 50 mL de los diluyentes mencionados anteriormente, expresados en equivalentes de hidrocortisona. Las soluciones resultantes deben usarse inmediatamente y pueden administrarse directamente o por perfusión intravenosa.

Fabricado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV – BÉLGICA.

LLD_Per_PortugalSPC_13Oct2023_v1