



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Succinato sódico de hidrocortisona
Fecha de CDS que reemplaza: 25 de octubre de 2017
Fecha Efectiva: 21 de agosto de 2020
Versión CDS: 12.0

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

SOLU-CORTEF.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Cada vial contiene succinato sódico de hidrocortisona equivalente a 100 mg de hidrocortisona.

El succinato sódico de hidrocortisona es producido a partir de hidrocortisona hidrógeno succinato (también conocida como hidrocortisona hemisuccinato) anhidra o monohidratada durante la fabricación.

3. FORMA FARMACÉUTICA.

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS.

4.1. Indicaciones Terapéuticas.

Terapia corticoesteroide.

4.2. Posología y Método de Administración.

Esta preparación puede administrarse mediante inyección o infusión intravenosa o mediante inyección intramuscular. El método preferido para administración inicial en urgencias es la inyección intravenosa. Luego del período inicial de la urgencia, deberá considerarse el uso de una preparación inyectable de acción prolongada o una preparación oral. El tratamiento se inicia administrando el medicamento intravenosamente en un período de 30 segundos (p. ej., para una cantidad de succinato sódico de hidrocortisona equivalente a 100 mg de hidrocortisona) o de 10 minutos (p. ej., para 500 mg o más). En general, deberá continuarse el tratamiento con corticoesteroides a dosis altas únicamente hasta que la condición del paciente se haya estabilizado, usualmente no más de 48-72 horas. Aunque no son frecuentes los efectos adversos asociados con el

tratamiento de corto plazo y dosis altas, se ha reportado ocurrencia de úlcera péptica. En estos casos, el tratamiento profiláctico con antiácidos puede estar indicado.

Se observó hipernatremia en casos con necesidad de continuar el tratamiento con dosis altas de hidrocortisona por más de 48-72 horas. Bajo tales circunstancias, puede resultar aconsejable sustituir el succinato sódico de hidrocortisona por un corticoide que contenga succinato sódico de metilprednisolona, el cual causará menor o ninguna retención de sodio.

La dosis inicial varía entre 100 mg a 500 mg o más (cantidad de hidrocortisona equivalente al succinato sódico de hidrocortisona) dependiendo de la severidad de la condición.

Esta dosis puede repetirse a intervalos de 2, 4, o 6 horas según lo indique la respuesta y condición clínica del paciente. Si bien la dosis puede reducirse en lactantes y niños, esta se rige más por la gravedad de la condición y respuesta del paciente que por la edad o peso corporal, aunque no deberá ser inferior a 25 mg diarios.

Los pacientes sometidos a estrés grave, luego de tratamiento con corticoesteroides deberán observarse estrechamente en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenocortical.

El tratamiento con corticoesteroides debe considerarse como coadyuvante, y no como reemplazo del tratamiento convencional.

En pacientes con hepatopatía, puede existir un mayor efecto (ver sección 4.4) y podría considerarse la reducción de la dosis.

Preparación de las Soluciones.

Los medicamentos de uso parenteral deberán inspeccionarse visualmente a fin de descartar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el recipiente lo permitan.

Instrucciones para el uso del vial de dos compartimientos Act-O-Vial.

1. Presione el activador plástico para forzar la entrada del diluyente al compartimiento inferior.
2. Agite suavemente para efectuar la solución.
3. Quite la pestaña plástica de la cubierta central del tapón
4. Esterilice la parte superior del tapón-pistón con un germicida apropiado.

Nota: Antes de proceder, se deben completar los pasos 1 hasta el 4.

5. Inserte la aguja haciendo escuadra respecto del centro del tapón-pistón hasta que la punta sea visible.

6. Invierta el vial y retire la dosis.

Para inyección intramuscular o inyección intravenosa no se requiere dilución adicional.

Para infusión intravenosa, prepare primero la solución en la forma como se acabó de describir. La solución de 100 mg puede luego agregarse a volúmenes de 100 a 1000 mL de dextrosa al 5% en agua (o de solución salina isotónica o dextrosa al 5% en solución salina isotónica en caso que el paciente no tenga restricción de sodio). En aquellos casos en donde sea aconsejable la administración de un pequeño volumen de fluido, pueden agregarse 100 mg a 3000 mg (de hidrocortisona equivalente al succinato sódico de hidrocortisona) a 50 mL de los diluentes anteriores. Las soluciones resultantes son estables durante por lo menos 4 horas y pueden administrarse ya sea directamente o mediante un dispositivo "piggy-back" IV.

4.3. Contraindicaciones.

El succinato sódico de hidrocortisona está contraindicado:

- En pacientes que presentan infecciones fúngicas sistémicas.
- En pacientes que presentan hipersensibilidad conocida al medicamento o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Para su administración por vía intratecal, excepto como parte de ciertos regímenes quimioterapéuticos (no se deben utilizar diluyentes que contengan alcohol bencílico).
- Para su administración por vía epidural.
- En púrpura idiopática trombocitopénica cuando es administrado intramuscularmente.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso.

Efectos Inmunosupresores/Incrementa Susceptibilidad a las Infecciones.

Los corticoesteroides aumentan la susceptibilidad a la infección, pueden enmascarar signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede reducirse la resistencia corporal y la capacidad para localizar la infección con el uso de corticoesteroides. Las infecciones por cualquier patógeno, incluyendo las infecciones virales, bacterianas, micóticas, protozoarias o helmínticas, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociadas con el uso de corticoesteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores que afectan la inmunidad celular, inmunidad humoral o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser graves y en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticoesteroides, se incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

Las personas que se encuentran en tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a infecciones que los individuos sanos. La varicela

y el sarampión, por ejemplo, pueden presentar una evolución más seria o incluso fatal en niños no inmunes o adultos en terapia con corticosteroides.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas a pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede ser reducida. Se pueden llevar a cabo los procedimientos de inmunización indicados en pacientes que reciben dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.

El uso de succinato sódico de hidrocortisona en tuberculosis activa deberá restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticoesteroide se administre para el tratamiento de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado. En caso que los corticoesteroides estén indicados en pacientes con tuberculosis latente o con reactividad a la tuberculina, será necesaria una estrecha vigilancia dado que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticoesteroides, estos pacientes deberán recibir quimioprofilaxis.

Se ha informado sarcoma de Kaposi en pacientes bajo tratamiento con corticosteroides. Además, la interrupción de la administración de corticosteroides puede derivar en la remisión clínica.

El papel de los corticosteroides en el choque séptico ha sido controversial, con estudios anteriores que informan los efectos beneficiosos y los efectos perjudiciales. Últimamente, se ha señalado que los corticosteroides suplementarios son beneficiosos en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su administración rutinaria en casos de choque séptico. Por otra parte, una revisión sistemática de corticosteroides de ciclo corto y dosis altas no respaldó su administración. No obstante, los metaanálisis y una revisión señalan que ciclos más largos (5 a 11 días) de corticosteroides a dosis bajas pueden reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente del vasopresor.

Efectos en el Sistema Inmune.

Pueden ocurrir reacciones alérgicas. Debido a presentaciones raras de reacciones cutáneas y reacciones anafilácticas/anafilactoides (p.ej., broncoespasmos), en pacientes que reciben corticosteroides parenterales, se deben tomar las medidas de precaución necesarias antes de la administración, especialmente cuando el paciente presenta antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

Efectos sobre el Sistema Endocrino.

En pacientes bajo terapia con corticosteroides sometidos a estrés inusual, se indica el aumento de la posología de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

Las dosis farmacológicas de corticosteroides administradas por períodos prolongados pueden derivar en la supresión hipotalámica-pituitaria-adrenal (HPA) (insuficiencia adrenocortical secundaria). El grado y duración de la insuficiencia adrenocortical producida es variable entre los pacientes y depende de la dosis, frecuencia, tiempo de administración y duración de la terapia con glucocorticoides.

Además, si se interrumpe abruptamente la administración de glucocorticoides, se puede producir una insuficiencia suprarrenal aguda que conlleve a un desenlace fatal.

La insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por medicamentos se puede, por lo tanto, minimizar mediante la reducción gradual de la posología. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses luego de la interrupción de la terapia; por consiguiente, en cualquier situación de estrés que se produzca durante ese período, se debe reincorporar la terapia hormonal.

Un “síndrome de abstinencia” al esteroide, aparentemente no relacionado con la insuficiencia adrenocortical, se puede producir también tras la interrupción abrupta de la administración de glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas tales como: anorexia, náuseas, vómitos, letargo, dolor de cabeza, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Se piensa que estos efectos se producen debido al cambio repentino en la concentración de glucocorticoides más que a los niveles bajos de glucocorticoides.

Puesto que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, se debe evitar la administración de glucocorticoides en pacientes con esta enfermedad.

Existe un efecto aumentado de los corticosteroides en pacientes que padecen de hipotiroidismo.

Metabolismo y Nutrición.

Los corticosteroides, incluida la hidrocortisona, pueden aumentar la glucosa en la sangre, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a aquellos en terapia con corticosteroides a largo plazo a la diabetes mellitus.

Efectos Psiquiátricos.

Pueden aparecer trastornos psíquicos con el uso de corticoesteroides, los cuales pueden ir desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios en la personalidad, y depresión grave hasta claras manifestaciones psicóticas. Por otra parte, la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas pueden agravarse por causa de la administración de corticoesteroides.

Se pueden producir reacciones psiquiátricas adversas potencialmente severas a causa de los esteroides sistémicos. Los síntomas típicos surgen en el plazo de unos pocos días o semanas de haber comenzado el tratamiento. La gran parte de las reacciones se recupera luego de la reducción de la dosis o de la interrupción, aunque puede que sea necesario un tratamiento específico. Se han informado efectos psicológicos luego de la interrupción de corticosteroides; sin embargo, se desconoce la frecuencia. Se debe animar a los pacientes/cuidadores a buscar ayuda médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha de ánimo depresivo o de ideas suicidas. Los pacientes/cuidadores deben alertar de posibles perturbaciones psiquiátricas que puedan ocurrir, ya sea durante o inmediatamente después de la disminución gradual/interrupción de los esteroides sistémicos.

Efectos del Sistema Nervioso.

Los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con trastornos convulsivos.

Los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con miastenia gravis (consulte también la declaración sobre miopatía en la sección Efectos Musculoesqueléticos).

Se han informado eventos médicos severos asociados a las vías de administración intratecal/epidural.

Se han publicado informes de lipomatosis epidural en pacientes que reciben corticosteroides, normalmente con una administración a largo plazo en altas dosis.

Efectos Oculares.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC).

Los corticosteroides deberán administrarse cautelosamente en pacientes con herpes simple ocular debido a la posibilidad de perforación de la córnea.

La administración prolongada de corticosteroides puede producir cataratas subcapsular posterior y catarata nuclear (particularmente en niños), exoftalmos, o un incremento en la presión intraocular, lo que puede derivar en glaucoma acompañado de un posible daño a los nervios ópticos. El establecimiento de infecciones secundarias fúngicas y virales del ojo se puede potenciar aún más en pacientes que reciben glucocorticoides.

Se ha asociado la terapia con corticosteroides a una coriorretinopatía serosa central, que puede provocar el desprendimiento de la retina.

Efectos Cardíacos.

Los efectos adversos de los glucocorticoides sobre el sistema cardiovascular, tales como la dislipidemia y la hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados que presentan factores existentes de riesgo cardiovascular a efectos cardiovasculares adicionales, en el caso de que se utilicen altas dosis y ciclos prolongados.

En consecuencia, en tales pacientes se deben emplear los corticosteroides con sensatez y se debe poner atención a la modificación del riesgo y al monitoreo cardíaco adicional, si es que es necesario. La terapia de dosis baja puede reducir la incidencia de las complicaciones en la terapia con corticosteroides.

Los corticoides sistémicos deberán administrarse con cautela y solamente si es estrictamente necesario, en casos de insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos Vasculares.

Se ha informado trombosis, incluido el tromboembolismo venoso, a causa de corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes que presenten o que puedan estar predispuestos a presentar trastornos tromboembólicos.

Los esteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con hipertensión.

Efectos Gastrointestinales.

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe un acuerdo universal sobre si los corticosteroides, por sí mismos, son los responsables de las úlceras pépticas halladas durante la terapia; sin embargo, la terapia con glucocorticoides puede enmascarar los síntomas de la úlcera péptica, de manera que la perforación o la hemorragia se pueden producir sin dolor significativo. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar la peritonitis u otros signos o síntomas asociados a trastornos gastrointestinales tales como perforación, obstrucción o pancreatitis. El riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales aumenta en combinación con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Los corticoesteroides deberán administrarse con cautela en colitis ulcerativa no específica, principalmente cuando exista la probabilidad de perforación inminente, abscesos u otra infección piogénica; diverticulitis, anastomosis intestinal reciente; úlcera péptica activa o latente.

Efectos Hepatobiliares.

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles después de la interrupción de la terapia. Por lo tanto, se necesita de un monitoreo adecuado.

La hidrocortisona puede tener un mayor efecto en los pacientes con hepatopatía, debido a que el metabolismo y la eliminación de la hidrocortisona disminuyen significativamente en estos pacientes.

Efectos Musculoesqueléticos.

Se ha descrito miopatía aguda con el uso de dosis altas de corticoesteroides, con alta frecuencia en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (p. ej., miastenia gravis), o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticolinérgicos, tales como bloqueadores neuromusculares (p. ej., pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede involucrar los músculos oculares y respiratorios, y puede conducir a cuádruparesia. Pueden ocurrir elevaciones en los niveles de creatinquinasa. La mejoría clínica o la recuperación después de la suspensión de los corticoesteroides puede tardar semanas o años.

La osteoporosis se asocia generalmente a la administración a largo plazo y altas dosis de glucocorticoides. Los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con osteoporosis.

Trastornos Renales y Urinarios.

Los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con insuficiencia renal.

Pruebas complementarias.

La hidrocortisona puede provocar un aumento en la presión sanguínea, retención de sal y agua, y un aumento en la excreción de potasio. Puede que sea necesaria la restricción de sal en la dieta y la administración de suplementos de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Lesión, Envenenamiento y Complicaciones del Procedimiento.

Los Corticoesteroides sistémicos no están indicados y por lo tanto no se deben administrar para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas; un estudio multicéntrico reveló un aumento de la mortalidad, 2 semanas y 6 meses después de la lesión, en pacientes a los que se les administró succinato sódico de metilprednisolona en comparación con placebo. La asociación causal con el tratamiento con succinato sódico de metilprednisolona no se ha establecido.

Otros.

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son dependientes del tamaño de la dosis y de la duración del tratamiento, se debe tomar una decisión acerca del riesgo/beneficio en cada caso individual, la cual va desde la dosis y duración del tratamiento hasta si se debe administrar una terapia diaria o intermitente.

Se debe administrar la dosis más baja posible de corticosteroides a fin de controlar la condición bajo tratamiento y, cuando la reducción en la posología sea posible, esta debe ser gradual.

La aspirina y los agentes antiinflamatorios no esteroideos deberán administrarse cuidadosamente en conjunto con los corticosteroides (consulte la sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Después de la administración de corticoesteroides sistémicos se han informado crisis de feocromocitoma, que pueden ser fatales. Los corticosteroides solamente se deben administrar a pacientes con feocromocitoma, sospechado o identificado, después de una evaluación apropiada del riesgo/beneficio.

Administración en Niños.

El preservante alcohol bencílico se ha asociado con eventos adversos serios, incluido el "síndrome del jadeo", y con muerte en pacientes pediátricos. Si bien las dosis terapéuticas normales de este producto por lo general liberan cantidades de alcohol bencílico que son considerablemente más bajas que aquellas informadas en relación con el "síndrome del jadeo", se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico en la que se puede producir toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada

y de la capacidad del hígado y los riñones para desintoxicar el químico. Los infantes prematuros y con bajo peso al nacer son más propensos a desarrollar toxicidad.

La cantidad de alcohol bencílico por cada mL de solvente del compartimento superior es de 9 mg.

Se debe observar cuidadosamente el crecimiento y el desarrollo de los infantes y niños bajo terapia prolongada con corticosteroides.

Se puede suprimir el crecimiento en niños a los que se les administra una terapia con glucocorticoides a largo plazo y con dosis divididas diarias. El uso de tal régimen deberá restringirse a las indicaciones más serias.

Los infantes y niños bajo terapia prolongada con corticosteroides se encuentran en un riesgo especial de aumento de la presión intracraneal.

En niños, altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis.

Se reportó miocardiopatía hipertrófica después de la administración de hidrocortisona a bebés prematuros, por lo tanto, se debe realizar una evaluación diagnóstica adecuada y monitoreo de la función y estructura cardíacas.

4.5. Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.

La hidrocortisona se metaboliza a través de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2) y de la enzima del citocromo P450 (CYP) 3A4. La enzima del CYP3A4 cataliza la 6 β -hidroxilación de 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 han demostrado alterar el metabolismo de los glucocorticoides mediante la inducción (sobreexpresión) o inhibición de la enzima del CYP3A4.

INHIBIDORES DEL CYP3A4: Son capaces de disminuir la depuración hepática y de aumentar las concentraciones plasmáticas de hidrocortisona. En presencia de un inhibidor del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina y jugo de toronja), puede que se necesite de la disminución de la dosis de hidrocortisona para evitar la toxicidad por esteroides.

INDUCTORES DEL CYP3A4: Son capaces de aumentar la depuración hepática y de disminuir las concentraciones plasmáticas de hidrocortisona. En presencia de un inductor del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), puede que se necesite del aumento de la dosis de hidrocortisona para lograr la respuesta deseada.

SUSTRATOS DEL CYP3A4: En presencia de otro sustrato del CYP3A4, la depuración hepática de hidrocortisona puede verse afectada, en conjunto con los ajustes de posología correspondientes necesarios. Es posible que los eventos adversos asociados a la administración de cualquier medicamento solo se puedan producir más probablemente con la administración de forma simultánea.

EFFECTOS NO MEDIADOS POR EL CYP3A4: Otras interacciones y efectos que se pueden producir con la hidrocortisona se describen a continuación en la Tabla 1.

La tabla 1 proporciona un listado y descripciones de las interacciones medicamentosas o efectos más comunes y/o clínicamente importantes de la hidrocortisona.

Tabla 1. Interacciones/efectos importantes del medicamento o sustancia con la hidrocortisona

Clase o Tipo de Medicamento - MEDICAMENTO o SUBSTANCIA	Interacción/Efecto
Antibacteriano - ISONIAZIDA	INHIBIDOR DEL CYP3A4
Antibiótico, Antituberculoso - RIFAMPICINA	INDUCTOR DEL CYP3A4
Anticoagulante (oral)	El efecto de los corticosteroides sobre los anticoagulantes orales es variable. Existen informes de efectos aumentados, así como de efectos disminuidos de anticoagulantes cuando se administran de forma simultánea con corticosteroides. Por lo tanto, los índices de coagulación se deben monitorear con el fin de mantener los efectos anticoagulantes deseados.
Anticonvulsionante - CARBAMAZEPINA	INDUCTOR (y SUSTRATO) DEL CYP3A4
Anticonvulsivos - FENOBARBITAL - FENITOÍNA	INDUCTORES DEL CYP3A4
Anticolinérgicos - INHIBIDORES NEUROMUSCULARES	Los corticosteroides pueden influenciar el efecto de los anticolinérgicos. 1) Se ha informado una miopatía aguda con la administración concomitante de altas dosis de corticosteroides y anticolinérgicos, tales como medicamentos inhibidores neuromusculares (para información adicional, consulte la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su Uso, Efectos Musculoesqueléticos). 2) Se ha informado un antagonismo de los efectos inhibidores neuromusculares del pancuronio y vecuronio en pacientes que reciben corticosteroides. Esta interacción se puede esperar por parte de todos los inhibidores neuromusculares competitivos.
Anticolinesterasas	Los esteroides pueden reducir los efectos de las anticolinesterasas en la miastenia gravis.
Antidiabéticos	Debido a que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en la sangre, puede que se necesite de ajustes en la posología de los agentes antidiabéticos.
Antiemético - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DEL CYP3A4
Antifúngicos - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DEL CYP3A4
Antivirales - INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DEL CYP3A4 1) Los inhibidores de proteasa, tales como indinavir y ritonavir, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de corticosteroides. 2) Los corticosteroides pueden inducir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH y producir una disminución en las concentraciones plasmáticas.
Inhibidores de la Aromatasa - AMINOGLUTEMIDA	La supresión suprarrenal inducida por la aminoglutemida puede exacerbar los cambios endocrinos causados por el tratamiento prolongado con glucocorticoides.
Inhibidor de los canales de calcio - DILTIAZEM	INHIBIDOR (y SUSTRATO) DEL CYP3A4
Glucósido cardíaco - DIGOXINA	La administración concurrente de corticosteroides con glucósidos cardíacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o toxicidad digitálica asociada a hipocalemia. En todos los pacientes bajo cualquiera de estas combinaciones de terapia de medicamentos, se deben monitorear con atención las determinaciones de electrolito sérico, particularmente los

Clase o Tipo de Medicamento - MEDICAMENTO o SUBSTANCIA	Interacción/Efecto
	niveles de potasio.
Estrógenos (Incluyendo anticonceptivos orales que contengan estrógenos)	INHIBIDOR (y SUSTRATO) DEL CYP3A4 Los estrógenos pueden potenciar los efectos de la hidrocortisona incrementando la concentración de transcortina y así disminuyendo la cantidad de hidrocortisona disponible para ser metabolizada. Se pueden requerir ajustes de dosis de hidrocortisona si los estrógenos son adicionados o retirados de un régimen de dosificación estable.
- JUGO DE TORONJA	INHIBIDOR DEL CYP3A4
Inmunosupresor - CICLOSPORINA	INHIBIDOR (y SUSTRATO) DEL CYP3A4 Se puede producir un aumento en la actividad de la ciclosporina y los corticosteroides cuando ambos se administran concurrentemente. Se han informado convulsiones con este tipo de administración concurrente.
Inmunosupresor - CICLOFOSFAMIDA - TACROLIMUS	SUSTRATOS DEL CYP3A4
Antibacteriano Macrólido - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DEL CYP3A4
Antibacteriano Macrólido - TROLEANDOMICINA	INHIBIDOR DEL CYP3A4
AINE - Altas dosis de ASPIRINA (ácido acetilsalicílico)	1) Puede que exista un aumento en la incidencia de sangrado gastrointestinal y úlceras cuando los corticosteroides se administran con AINEs. 2) Los corticosteroides pueden aumentar la eliminación de las altas dosis de aspirinas, lo que puede derivar en una disminución en los niveles de salicilato sérico. La interrupción del tratamiento con corticosteroides puede derivar en un aumento en los niveles de salicilato sérico, lo que podría producir un riesgo elevado de toxicidad por salicilato.
Agentes Reductores de Potasio	Cuando los corticosteroides se administran de forma concomitante con agentes reductores de potasio (p. ej., diuréticos), se debe observar cuidadosamente a los pacientes en busca del desarrollo de hipocaliemia. Además, existe un aumento en el riesgo de hipocaliemia con la administración concurrente de corticosteroides en conjunto con anfotericina B, xantina, o agonistas beta2. Se han informado casos en los que la administración concomitante de anfotericina B e hidrocortisona estuvo seguida de dilatación cardíaca y de insuficiencia cardíaca congestiva.

4.6. Embarazo y Lactancia.

Fertilidad.

En estudios en animales se ha demostrado que los corticosteroides afectan la fertilidad (consulte la sección 5.3 Datos de Seguridad Preclínica).

Embarazo.

Estudios realizados en animales revelaron que los corticoesteroides, incluida la hidrocortisona, administrados en altas dosis en las madres, pueden causar malformaciones fetales. Sin embargo, los corticosteroides no parecen provocar anomalías congénitas cuando se administran a mujeres embarazadas. Ya que no se han realizado estudios de reproducción adecuados y bien controlados en humanos con succinato sódico de hidrocortisona, este medicamento solamente se debe administrar durante el embarazo

luego de una minuciosa evaluación de la proporción beneficio-riesgo de la madre y del feto.

Algunos corticoesteroides atraviesan fácilmente la placenta. Algunos estudios retrospectivos han demostrado un aumento en la incidencia de bajos pesos al nacer en infantes nacidos de madres que reciben corticosteroides. En humanos, el riesgo de bajo peso al nacer parece estar relacionado con la dosis y se puede disminuir mediante la administración de bajas dosis de corticosteroides. Los infantes nacidos de madres que hayan recibido dosis sustanciales de corticoesteroides durante el embarazo, deberán ser cuidadosamente observados y evaluados en busca de signos de insuficiencia suprarrenal. No se conocen los efectos de los corticoesteroides sobre el trabajo de parto y el parto.

Se han observado cataratas en infantes que nacieron de madres tratadas con corticosteroides a largo plazo durante el embarazo.

El alcohol bencílico puede atravesar la placenta. Consulte la sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso.

Lactancia.

Los corticosteroides se excretan en la leche materna.

Este medicamento se debe administrar durante la lactancia solamente después de una minuciosa evaluación de la proporción beneficio-riesgo de la madre y del infante.

4.7. Efectos en la Capacidad de Conducir y Usar Máquinas.

Los efectos de los corticoesteroides sobre la capacidad de conducir o usar maquinaria no se han evaluado sistemáticamente. Efectos indeseables, como síncope, vértigo y convulsiones son posibles luego del tratamiento con corticoesteroides. Si son afectados, los pacientes no deben conducir o usar maquinaria.

4.8. Eventos Indeseables.

NOTA: los siguientes eventos adversos son típicos de todos los corticoesteroides sistémicos. Su inclusión en esta lista no necesariamente indica que el evento específico se ha observado con este medicamento en particular.

Tabla de reacciones adversas	
Grupo de órganos y sistemas	Reacciones al Medicamento
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infección oportunista; Infección
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i>	Sarcoma de Kaposi (se ha informado en pacientes bajo tratamiento con corticosteroides)
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Leucocitosis
<i>Trastornos del sistema</i>	Hipersensibilidad al medicamento; Reacción

Tabla de reacciones adversas	
Grupo de órganos y sistemas	Reacciones al Medicamento
<i>inmune</i>	anafiláctica; Reacción anafilactoide,
<i>Trastornos endocrinos</i>	Cushingoide; Hipopituitarismo; Síndrome de supresión de esteroides
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	Acidosis metabólica; Retención de sodio; Retención de fluidos; alcalosis hipocalémica; dislipidemia; Deterioro de la tolerancia a la glucosa; Aumento en los requerimientos de insulina (o de agentes hipoglucémicos orales en diabéticos); Lipomatosis; Aumento del apetito (que puede derivar en Aumento de peso)
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Trastorno afectivo (incluidos Depresión, Ánimo eufórico, Inestabilidad emocional, Dependencia al medicamento y Pensamiento suicida); Trastorno psicótico (incluidos Manía, Delirio, Alucinación y Esquizofrenia); Trastorno Mental; Cambio de personalidad; Estado de confusión; Ansiedad; Cambios de humor; Comportamiento anormal; Insomnio; Irritabilidad.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Lipomatosis epidural; aumento de la presión intracraneana; Hipertensión intracraneana benigna; Convulsiones; Amnesia; Trastorno cognitivo; Mareos; Dolor de cabeza
<i>Trastornos oculares</i>	Coriorretinopatía serosa central; Catarata; Glaucoma Exoftalmos;
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Vértigo
<i>Trastornos cardíacos</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles) Miocardiopatía hipertrófica (en bebés prematuros)
<i>Trastornos vasculares</i>	Trombosis, Hipertensión, Hipotensión
<i>Trastornos mediastínicos, torácicos y respiratorios</i>	Embolismo pulmonar, Síndrome del jadeo (ahogamiento); Hipo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Úlcera péptica (con posible perforación y

Tabla de reacciones adversas	
Grupo de órganos y sistemas	Reacciones al Medicamento
	hemorragia de úlcera péptica); perforación intestinal Hemorragia gástrica; Pancreatitis; Esofagitis; Distensión abdominal; Dolor abdominal; Diarrea; Dispepsia; Nauseas
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Angioedema; Hirsutismo; Petequias; Equimosis; Atrofia de la piel; Eritema; Hiperhidrosis; Estrías en la piel; Erupción; Prurito; Urticaria; Acné; Hipopigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Debilidad muscular; Mialgia; Miopatía; Atrofia muscular; Osteoporosis; Osteonecrosis; Fracturas patológicas; Artropatía neuropática; Artralgia; Retraso del crecimiento
Trastornos del sistema reproductivo y senos	Menstruación irregular
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Retraso en la cicatrización; Edema periférico; Fatiga; Malestar; Reacción en el lugar de la inyección
Pruebas complementarias	Aumento de la presión intraocular; Disminución de tolerancia a los carbohidratos; Disminución del potasio sérico; Aumento del calcio en la orina; Aumento de la alanina aminotransferasa; Aumento del aspartato aminotransferasa; Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre; Aumento de la urea en la sangre; Supresión de las reacciones a las pruebas cutáneas*
Heridas, envenenamiento y complicaciones procedimentales	Fractura por compresión vertebral; Ruptura del tendón

* No corresponde a un Término Preferido del MedDRA

4.9. Sobredosis.

No existe un síndrome clínico de sobredosis aguda con corticosteroides. En caso de sobredosis, no se encuentra disponible un antídoto específico; el tratamiento es de apoyo

y sintomático.

La hidrocortisona es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1. Propiedades Farmacodinámicas.

Los glucocorticoides, producidos naturalmente y sintéticos, son esteroides adrenocorticales.

Los corticoides producidos naturalmente (hidrocortisona y cortisona), que además poseen propiedades retenedoras de sal, se administran como terapia de reemplazo en los estados de deficiencia adrenocortical. Sus análogos sintéticos se administran principalmente por sus efectos antiinflamatorios en los trastornos de muchos sistemas de órganos.

El succinato sódico de hidrocortisona tiene las mismas acciones metabólicas y antiinflamatorias que la hidrocortisona. Al ser administrado parenteralmente, y en cantidades equimolares, los dos compuestos son equivalentes en términos de la actividad biológica. El éster de succinato sódico altamente soluble en agua de hidrocortisona permite la administración intravenosa inmediata de altas dosis de hidrocortisona en un pequeño volumen de diluyente, y es especialmente útil cuando se requieren rápidamente altos niveles de succinato sódico de hidrocortisona en la sangre. Luego de la inyección intravenosa de succinato sódico de hidrocortisona, los efectos demostrables son evidentes en el plazo de una hora y persisten durante un período variable.

Los glucocorticoides producen efectos metabólicos profundos y variados. Además, modifican la respuesta inmunológica del cuerpo a diversos estímulos.

La potencia relativa del succinato sódico de metilprednisolona y del succinato sódico de hidrocortisona, tal como se indica por la disminución en el recuento de eosinófilos después de la administración intravenosa, es de cinco a uno. Esto es coherente con la potencia relativa oral de la metilprednisolona y de la hidrocortisona.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas.

La farmacocinética de la hidrocortisona en sujetos de sexo masculino sanos demostró una cinética no lineal cuando se administraba una dosis intravenosa única de succinato sódico de hidrocortisona superior a 20 mg, y los parámetros de farmacocinética de la hidrocortisona se presentan en la Tabla 2

Tabla 2. Media (DE) de los parámetros de farmacocinética de la hidrocortisona luego de dosis intravenosas únicas.

	Adultos de Sexo Masculino Sanos (21 a 29 años; N = 6)			
Dosis (mg)	5	10	20	40
Exposición Total ($ABC_{0-\infty}$; ng·h/mL)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Eliminación (CL; mL/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)

Volumen de la Distribución en un Estado Estable (Vdss; L)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)
Vida Media de Eliminación ($t_{1/2}$; hr)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)

$ABC_{0-\infty}$ = Área bajo la curva desde el tiempo cero hasta el infinito.

Absorción.

Luego de la administración de dosis intravenosas únicas de 5, 10, 20 y 40 mg de hidrocortisona sodio succinato en sujetos de sexo masculino sanos, los valores del pico medios 10 minutos después de la dosificación correspondieron a 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 secreta en la leche materna. El volumen de la distribución en estado estable para la hidrocortisona oscila entre aproximadamente 20 y 40 L (Tabla 2). La hidrocortisona se une a la glicoproteína transcortina (es decir, globulina vinculante corticosteroide) y a la albúmina. La unión de la proteína plasmática de la hidrocortisona en humanos es de aproximadamente un 92%.

Metabolismo.

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

La hidrocortisona también se metaboliza a través del CYP3A4 a 6β -hidroxicortisol (6β -OHF), y 6β -OHF varía del 2,8% al 31,7% de los metabolitos totales producidos, lo que demuestra una gran variabilidad interindividual.

Excreción.

La excreción de las dosis administradas es casi total en el plazo de 12 horas. Cuando el succinato sódico de hidrocortisona se administra por vía intramuscular, este se excreta en un patrón similar al observado luego de la inyección intravenosa.

5.3 Datos de seguridad preclínica.

Carcinogénesis:

La hidrocortisona no aumentó las incidencias de tumores en ratas macho y hembra durante un estudio de carcinogenicidad de 2 años.

Mutagénesis:

Los corticosteroides, una clase de hormonas esteroideas, incluida la hidrocortisona, son coherentemente negativos en el ensayo de mutagenicidad bacteriana. La hidrocortisona y la dexametasona indujeron aberraciones cromosómicas en los linfocitos humanos in vitro y en los ratones in vivo. Sin embargo, la importancia biológica de estos hallazgos no está clara, ya que la hidrocortisona no aumentó las incidencias de tumores en ratas macho y

hembra durante un estudio de carcinogenicidad de 2 años. La fludrocortisona (9 α -fluorhidrocortisona, que es estructuralmente similar a la hidrocortisona) resultó ser negativa en el ensayo de aberración cromosómica del linfocito humano.

Toxicidad Reproductiva:

Se ha demostrado que los corticosteroides disminuyen la fertilidad cuando se administran a ratas. A las ratas macho se les administró corticosterona en dosis de 0, 10, y 25 mg/kg/día mediante inyección subcutánea, una vez por día durante 6 semanas, y se aparearon con hembras no tratadas. La dosis alta se redujo a 20 mg/kg/día después del Día 15. Se observó la disminución de los tapones copulatorios, lo que puede ser secundario a la disminución del peso del órgano accesorio. Además, se redujo el número de implantaciones y de fetos vivos.

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