RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Solu-Cortef 100 mg/2 ml Pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis com 2 ml de Solu-Cortef 100 mg, depois de reconstituído, contém: succinato sódico de hidrocortisona - equivalente a 100 mg de hidrocortisona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

1. Doenças Endócrinas

Insuficiência adrenocortical primária ou secundária.

Insuficiência adrenocortical aguda.
No pré-operatório e em caso de traumatismo ou doenças graves, em doentes com insuficiência adrenocortical ou quando a reserva suprarrenal é duvidosa.
Choque que não responde à terapia convencional, particularmente se existe ou se suspeita de insuficiência adrenocortical.

Hiperplasia suprarrenal congénita.

Tiroidite não supurativa.

Hipercalcemia associada com cancro.

2. Doenças não endócrinas

Doenças reumáticas - Usa-se como terapêutica adjuvante para administração a curto prazo (para aliviar o doente no caso de um episódio agudo ou exacerbação) de:
Bursite aguda e subaguda;
Artrite gotosa aguda;
Tenossinovite aguda não específica;
Espondilite anquilosante;
Epicondilite;
Osteoartrite pós-traumática;
Artrite psoriática;

Artrite reumatoide incluindo a artrite reumatoide juvenil (determinados casos podem requerer terapêutica de manutenção de baixa dosagem);
Osteoartrite sinovial.

Doenças do colagénio - Durante uma exacerbação ou como terapêutica de manutenção em casos selecionados de:
Cardite reumática aguda;
Dermatomiosite sistémica (polimiosite);
Lúpus eritematoso sistémico.

Doenças dermatológicas
Dermatite bolhosa herpetiforme;
Dermatite esfoliativa;
Micoses fungoides;
Pênfigo;
Eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson);
Psoríase grave;
Dermatite seborreica grave.

Estados alérgicos – Controlo de situações alérgicas graves ou incapacitantes, não tratáveis com a terapêutica convencional:
Edema laríngeo agudo não infecioso;
Dermatite atópica;
Asma brônquica;
Dermatite de contacto;
Reações de hipersensibilidade a fármacos;
Doença do soro;
Reações urticariformes pós-transfusionais;

Doenças oftálmicas - Está indicada nos processos alérgicos e inflamatórios graves agudos e crónicos dos olhos, tais como:
Conjuntivites alérgicas;
Úlceras alérgicas marginais da córnea;
Inflamação do segmento anterior;
Coriorretinites;
Coroidites e uveítes difusas posteriores;
Herpes zóster oftálmico;
Irites e iridociclites;
Queratites;
Nevrites óticas;
Oftalmia simpática.

Doenças gastrintestinais - Para apoiar o doente durante os períodos críticos da doença em:
Colite ulcerativa (terapêutica sistémica);
Enterite regional (terapêutica sistémica).

Doenças respiratórias
Pneumonite de aspiração;
Beriliose;
Tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada quando usado concomitantemente com quimioterapia antituberculosa apropriada;
Síndrome de Loeffler não tratável por outros meios;

Sarcoidose sintomática.

Doenças hematológicas
Anemia hemolítica adquirida (autoimune);
Anemia hipoplástica congénita (eritroide);
Eritroblastopenia (anemia dos glóbulos vermelhos);
Púrpura trombocitopénica idiopática nos adultos (administrado apenas por via intravenosa; a via intramuscular está contraindicada);
Trombocitopenia secundária nos adultos.

Doenças neoplásicas - Para o tratamento paliativo de:
Leucemia aguda da infância;
Leucemias e linfomas em adultos.

Estados edematosos - Para indução da diurese ou remissão da proteinúria na síndrome nefrótica, sem uremia, do tipo idiopático ou devido a lúpus eritematoso.

Emergência Médica
Choque secundário devido a insuficiência adrenocortical, ou choque que não responde à terapia convencional devido a uma insuficiência adrenocortical;
Perturbações alérgicas agudas (estados asmáticos, reações anafiláticas, picadas de insetos, etc.), após administração de epinefrina.

Embora não se encontrem disponíveis ensaios bem controlados (em dupla ocultação e controlados com placebo), os dados relativos a estudos animais indicam que os corticosteroides podem ser úteis no choque hemorrágico, traumático e cirúrgico, nos casos em que o tratamento convencional (como por exemplo reposição de fluidos, etc.) não foi eficaz (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Miscelânea
Triquinose com envolvimento neurológico ou do miocárdio.
Meningite tuberculosa com bloqueio subaracnóideo ou ameaça de bloqueio, quando usado concomitantemente com quimioterapia antituberculosa.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
A dose inicial de succinato sódico de hidrocortisona está compreendida entre 100 mg e 500 mg ou mais (succinato sódico de hidrocortisona expresso em equivalentes de hidrocortisona) dependendo da gravidade da situação.

Esta dose pode ser repetida a intervalos de 2, 4, ou 6 horas conforme a resposta do doente e a situação clínica. Nas crianças a dose pode ser reduzida. Esta redução é determinada mais pela gravidade da situação e resposta do doente do que pela idade ou peso corporal, mas nunca deve ser inferior a 25 mg diárias.

Os ajustes de dose são variáveis e têm de ser individualizados, tendo em consideração a doença a tratar, a sua gravidade e a resposta do doente ao longo de toda a duração do tratamento. Uma decisão risco/benefício deve ser tomada em cada caso individual e de forma contínua.

Deve ser utilizada a menor dose possível de corticosteroides para controlar a condição sob tratamento por um período mínimo. A dose de manutenção adequada deve ser

determinada pela diminuição da dose inicial do medicamento, em pequenas quantidades e em intervalos de tempo apropriados, até que seja encontrada a dose mais baixa que manterá uma resposta clínica adequada.

De um modo geral só se devem administrar doses elevadas de corticosteroides, até o estado do doente se encontrar estabilizado, o que sucede no período compreendido entre as 48 e 72 horas após a primeira administração. Embora no tratamento de curta duração sejam raros os efeitos adversos associados à administração de doses elevadas de corticosteroides, podem ocorrer úlceras pépticas. Como medida profilática pode ser indicada a terapia antiácida.

Quando é necessário prolongar o tratamento com hidrocortisona por períodos superiores a 48-72 horas, pode registar-se a ocorrência de hipernatremia. Sob estas circunstâncias pode ser útil a substituição do succinato sódico de hidrocortisona por outro corticosteroide, como por exemplo, o succinato sódico de metilprednisolona, em que a retenção de sódio é praticamente nula.

Se após terapêutica de longa duração o medicamento tiver de ser interrompido, é necessário que seja retirado gradualmente e não de forma abrupta (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Os doentes submetidos a condições graves de stress, após tratamento com corticosteroides devem ser observados cuidadosamente para a deteção de sinais e sintomas de insuficiência adrenocortical.

Os corticosteroides atuam como adjuvantes e não substituem a terapia convencional.

Em doentes com afeção hepática, pode haver um efeito aumentado (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização) e pode ser necessária uma redução da dose.

Modo de administração:
Via intramuscular ou intravenosa.

Este medicamento pode ser administrado por injeção intravenosa, perfusão intravenosa ou por injeção intramuscular. O método de preferência para o uso em emergência é a injeção intravenosa. Após o período de emergência inicial, deve-se ponderar a utilização de uma preparação injetável de longa ação ou de uma forma oral. O tratamento inicia-se com a administração do succinato sódico de hidrocortisona por períodos de 30 segundos, (por exemplo, succinato sódico de hidrocortisona equivalente a 100 mg de hidrocortisona) a 10 minutos (por exemplo, 500 mg ou mais).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com infeções fúngicas sistémicas.
- Para administração por via intratecal, exceto em alguns regimes de quimioterapia (não deve ser utilizado solvente com álcool benzílico).
- Para administração por via epidural.

- Administração de vacinas vivas, ativas ou atenuadas em doentes que estejam a tomar doses imunossupressoras de corticosteroides.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeito imunossupressor/Suscetibilidade aumentada a infeções
Os corticosteroides podem aumentar a suscetibilidade às infeções, podem mascar por vezes alguns sinais de infeção, podendo surgir durante a sua utilização novas infeções. Pode também registar-se uma diminuição da resistência e incapacidade de localização da infeção. Infeções patogénicas, virais, bacterianas, fúngicas, infeções por protozoários ou helmintas, em qualquer lugar do corpo, podem estar associadas com a utilização dos corticosteroides isoladamente ou em combinação com outros medicamentos imunossupressores que afetam a imunidade celular, a imunidade humoral ou função neutrófila. Estas infeções podem ser ligeiras, mas também podem ser graves e até mortais. Com o aumento das doses de corticosteroides aumenta a ocorrência de infeções.

Os indivíduos em terapêutica com fármacos que suprimem o sistema imunitário são mais suscetíveis a infeções do que os indivíduos saudáveis. Por exemplo, a varicela e o sarampo podem ter uma progressão mais grave, ou mesmo fatal, em crianças ou adultos não imunizados a receber corticosteroides.

A administração de vacinas vivas, ou vivas e atenuadas, está contraindicada em doentes a receber doses imunossupressoras de corticosteroides. As vacinas mortas ou inativadas podem ser administradas a doentes a receber doses imunossupressoras de corticosteroides; no entanto, a resposta a tais vacinas pode estar diminuída. Os procedimentos de imunização indicados podem ser aplicados a doentes a receber doses não-imunossupressoras de corticosteroides.

O uso de succinato sódico de hidrocortisona na tuberculose ativa deve-se restringir aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada em que o corticosteroide é usado como adjuvante duma terapêutica antituberculosa adequada. Caso se administrem os corticosteroides a doentes com tuberculose latente ou com reatividade à tuberculina deve efetuar-se uma observação cuidadosa a fim de detetar uma possível reativação da doença. Durante uma corticoterapia prolongada estes doentes devem também receber quimioprofilaxia.

Foi notificada a ocorrência de sarcoma de Kaposi em doentes a receber terapêutica corticosteroide. A descontinuação dos corticosteroides pode resultar na remissão clínica.

A função dos corticosteroides no choque séptico tem sido controversa, com estudos iniciais a demonstrar tanto efeitos benéficos como prejudiciais. Mais recentemente, foi sugerido que os corticosteroides suplementares são benéficos em doentes em choque séptico estabelecido que apresentem insuficiência suprarrenal. No entanto, não se recomenda o seu uso por rotina no choque séptico. Uma revisão sistemática da utilização de corticosteroides em altas doses, por um curto período de tempo, não suporta a sua utilização. No entanto, meta-análises e uma revisão sugerem que administrações mais prolongadas (5-11 dias) de baixas doses de corticosteroides podem reduzir a mortalidade especialmente em doentes com choque sético dependente de vasopressores.

Efeitos no Sistema imunitário

Podem ocorrer reações alérgicas. Devido ao facto de, embora raramente, ocorrerem reações cutâneas e anafiláticas/anafilactoides em doentes sob corticoterapia, é conveniente instituírem-se medidas preventivas antes da administração, especialmente nos doentes com história de alergia a qualquer outro fármaco.

Efeitos no Sistema Endócrino
Em doentes em terapêutica corticosteroide sujeitos a stress fora do comum, é indicado um aumento da dosagem de corticosteroides de ação rápida antes, durante e depois da situação de stress.

Doses farmacológicas de corticosteroides administradas por longos períodos de tempo podem resultar em supressão hipotalâmica-pituitária-suprarrenal (insuficiência adrenocortical secundária). O grau e duração da insuficiência adrenocortical produzida são variáveis entre doentes e depende da dose, frequência, altura da administração e duração da terapêutica com glucocorticoides.

Efeitos Psiquiátricos
Durante o tratamento com corticosteroides podem ocorrer alterações psíquicas, desde euforia, insónia, alterações do humor, alterações da personalidade e depressão grave a manifestações claramente psicóticas. Caso exista instabilidade emocional ou tendências psicóticas pode dar-se o seu agravamento com o uso de corticosteroides.

Podem ocorrer reações adversas psiquiátricas potencialmente graves com esteroides sistémicos. Os sintomas surgem, geralmente, poucos dias ou semanas após o início do tratamento. A maioria das reações desaparece após a redução da dose ou descontinuação, embora possa ser necessário tratamento específico. Foram notificados efeitos psicológicos após descontinuação dos corticosteroides, mas a sua frequência é desconhecida. Os doentes/prestadores de cuidados devem ser alertados para procurar assistência médica se os doentes desenvolverem sintomas psicológicos, em especial se se suspeitar de humor deprimido ou ideação suicida. Os doentes/prestadores de cuidados devem ser alertados para possíveis distúrbios psiquiátricos que podem ocorrer durante, ou imediatamente após a redução da dose/descontinuação de esteroides sistémicos.

Efeitos no Sistema Nervoso
Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com perturbações convulsivas.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com *miastenia gravis* (ver também a informação sobre miopatia na secção "Efeitos musculosqueléticos").

Foram notificados acontecimentos adversos graves associados às vias de administração intratecal/epidural.

Foram notificados casos de lipomatose epidural em doentes a utilizar corticosteroides, geralmente nos casos de utilização prolongada com doses elevadas.

Perturbações visuais
Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas,

glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos. A coriorretinopatia serosa central pode causar descolamento da retina.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com herpes simplex ocular devido a possível perfuração da córnea.

Efeitos cardíacos
Os efeitos indesejáveis dos glucocorticoides no sistema cardiovascular, tais como dislipidemia e hipertensão, podem predispor doentes tratados com fatores de risco cardiovasculares a efeitos cardiovasculares adicionais, se forem utilizadas altas doses e terapêutica prolongada. Do mesmo modo, os corticosteroides devem ser utilizados criteriosamente nestes doentes e deve ter-se em particular atenção a modificação do risco e a monitorização cardíaca adicional, se necessário. A terapêutica com doses baixas pode reduzir a incidência de complicações da terapêutica com corticosteroides.

Os corticosteroides sistémicos devem ser usados com precaução, e apenas se estritamente necessário, nos casos de insuficiência cardíaca congestiva.

Cardiomiopatia hipertrófica
Foi notificada cardiomiopatia hipertrófica após a administração de hidrocortisona a bebés prematuros e, por conseguinte, deve ser efetuada uma avaliação diagnóstica apropriada e a monitorização da função e estrutura cardíacas.

Efeitos Vasculares
Foram notificados casos de trombose incluindo tromboembolismo venoso com a utilização de corticosteroides. Deste modo, os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes que tenham ou possam ter predisposição para perturbações tromboembólicas.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com hipertensão.

Efeitos gastrointestinais
Doses elevadas de corticosteroides podem provocar pancreatite aguda.

Não há consenso generalizado sobre se os corticosteroides "per se" são responsáveis pelas úlceras pépticas detetadas durante a terapêutica; contudo, a terapêutica com glucocorticoides pode mascarar os sintomas da úlcera péptica, com a probabilidade de ocorrência de perfuração ou hemorragia sem dor significativa. A terapêutica com glucocorticoides pode mascarar a peritonite ou outros sinais e sintomas associados a problemas gastrointestinais, como perfuração, obstrução e pancreatite. O risco de desenvolvimento de úlceras gastrointestinais aumenta quando se associa os corticoides a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em colite ulcerativa não específica se existir probabilidade de perfuração, abcesso ou outra infeção piogénica, diverticulite, anastomoses intestinais recentes, úlcera péptica ativa ou latente.

Efeitos hepatobiliares

Foram notificadas afeções hepatobiliares, que podem ser reversíveis após a descontinuação do tratamento. Deste modo, é necessária uma monitorização adequada.

A hidrocortisona pode ter um efeito aumentado em doentes com doença hepática, uma vez que o metabolismo e eliminação da hidrocortisona está significativamente diminuído nestes doentes.

Efeitos musculosqueléticos
Foi notificada miopatia aguda com o uso de altas doses de corticosteroides, mais comum em doentes com perturbações da transmissão neuromuscular (por ex., miastenia gravis), ou em doentes a receber terapêutica concomitante com anticolinérgicos, tais como fármacos bloqueadores neuromusculares (por ex., pancurónio). Esta miopatia aguda é generalizada, pode envolver músculos respiratórios e oculares, e pode resultar em quadriparesia. Pode ocorrer aumento da creatina quinase. A melhoria clínica ou recuperação após interrupção dos corticosteroides poderá demorar entre semanas a anos.

A osteoporose é geralmente associada à terapêutica a longo prazo de doses elevadas de glucocorticoides.
Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com osteoporose.

Afeções renais e urinárias
Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com insuficiência renal.

Perturbações gerais
A hidrocortisona pode causar aumento da pressão sanguínea, retenção de sal e água e aumento da excreção de potássio. Pode ser necessária uma dieta com restrição de sal e toma de suplementos de potássio.
Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações
A utilização de corticosteroides sistémicos não está recomendada e por isso não deve ser utilizada para tratar lesões cerebrais traumáticas. Um estudo multicêntrico revelou um aumento da mortalidade à semana 2 e 6 meses após a lesão, em doentes a quem foi administrado succinato sódico de metilprednisolona comparativamente ao placebo. Não foi estabelecida a relação causal com o tratamento de succinato sódico de metilprednisolona.

Outras advertências e precauções

Uma vez que as complicações do tratamento com glucocorticoides dependem da dose e duração do tratamento, deve efetuar-se uma decisão do risco /benefício em cada caso individualmente, tanto no que respeita à dose como à duração do tratamento. Deve também ponderar-se a adequabilidade da terapêutica diária ou intermitente.

Deve ser administrada a dose mais baixa possível de corticosteroides para controlo da patologia em tratamento e, se a redução da dose for possível, esta deve processar-se de forma gradual.

Na experiência pós-comercialização, foi notificada síndrome de lise tumoral (SLT) em doentes com neoplasias malignas, incluindo neoplasias hematológicas e tumores sólidos, após a utilização de corticosteroides sistémicos em monoterapia ou em associação com outros agentes quimioterapêuticos. Os doentes com alto risco de SLT,

tais como doentes com tumores com alta taxa proliferativa, alta carga tumoral e alta sensibilidade a agentes citotóxicos, devem ser cuidadosamente monitorizados e devem ser tomadas as precauções adequadas.

O ácido acetilsalicílico e os anti-inflamatórios não esteroides devem ser utilizados com precaução quando administrados em conjunto com corticosteroides (ver secção 4.5 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação).

Foi notificado, após administração de corticosteroides sistémicos, crise de feocromocitoma que pode ser fatal. Os corticosteroides só devem ser administrados a doentes com suspeita ou confirmação de feocromocitoma após avaliação apropriada do risco/beneficio.

Prevê-se que o tratamento em associação com inibidores da CYP3A, incluindo medicamentos que contêm cobicistate, aumente o risco de efeitos indesejáveis sistémicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos indesejáveis sistémicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes serem monitorizados relativamente a estes efeitos.

<u>População pediátrica</u>
Deve vigiar-se cuidadosamente o crescimento e desenvolvimento de lactentes e crianças em terapêutica prolongada com corticosteroides.

Pode ocorrer supressão do crescimento em crianças em terapêutica diária prolongada, com doses divididas de glucocorticoides. A utilização desta terapêutica deve ser reservada unicamente a indicações de urgência.
Os bebés e as crianças a receber terapêutica prolongada com corticosteroides têm um risco significativo de pressão intracraniana aumentada.

Informação sobre os excipientes

Sódio
Solu-Cortef 100 mg/2 ml Pó e solvente para solução injetável contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A hidrocortisona é metabolizada por 11β-hidroxiesteroide de-hidrogenase tipo 2 (11β-HSD2) e pela enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP). A enzima CYP3A4 catalisa a 6β-hidroxilação dos esteroides, o passo metabólico essencial da fase I para corticosteroides endógenos e sintéticos. Muitos outros compostos são igualmente substratos da CYP3A4, alguns dos quais (assim como outros fármacos) demonstraram modificar o metabolismo dos glucocorticoides por indução (regulação positiva) ou inibição da enzima CYP3A4.

Inibidores da CYP3A4 – Podem diminuir a depuração hepática e aumentar a concentração plasmática da hidrocortisona. Na presença de um inibidor da CYP3A4 (por ex., cetoconazol itraconazol, claritromicina e sumo de toranja), a dose de hidrocortisona pode ter que ser ajustada de modo a evitar toxicidade pelo esteroide.

Indutores da CYP3A4 - Podem aumentar a depuração hepática e diminuir a concentração da hidrocortisona. Na presença de um indutor da CYP3A4 (por ex.,

rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína), a dose de hidrocortisona pode necessitar de ser aumentada para se atingir a resposta desejável.

Substratos da CYP3A4 - Na presença de outro substrato da CYP3A4 a depuração hepática da hidrocortisona pode ser afetada, sendo necessário os ajustes de dose correspondentes. É possível que os acontecimentos adversos associados ao uso de cada fármaco isoladamente possam ocorrer com maior probabilidade no caso de administração simultânea.

Efeitos não mediados por CYP3A4 – As outras interações e efeitos que podem ocorrer com a hidrocortisona estão descritos na Tabela 1 abaixo.

A Tabela 1 contém uma lista e uma descrição dos efeitos ou interações farmacológicas, com a hidrocortisona, mais comuns e/ou clinicamente significativos.

Tabela 1. Efeitos/Interações importantes de fármacos ou substâncias com a hidrocortisona

Tipo ou Classe de Fármaco - Fármaco ou Substância	Interação/Efeito
Antibacteriano - Isoniazida	Inibidor da CYP3A4
Antibiótico, Antituberculoso - Rifampicina	Indutor da CYP3A4
Anticoagulantes (orais)	O efeito dos corticosteroides nos anticoagulantes orais é variável. Foram notificados casos de efeito aumentado ou diminuído dos anticoagulantes, quando administrados em simultâneo com corticosteroides. Deste modo, os índices de coagulação devem ser monitorizados de modo a manterem-se os efeitos anticoagulantes desejados.
Anticonvulsivantes - Carbamazepina	Indutor (e substrato) da CYP3A4
Anticonvulsivantes - Fenobarbital - Fenitoína	Indutores da CYP3A4
Anticolinérgicos - Bloqueadores neuromusculares	Os corticosteroides podem influenciar o efeito dos anticolinérgicos. 1 - Foi notificada uma miopatia aguda com o uso concomitante de altas doses de corticosteroides e anticolinérgicos, tais como fármacos bloqueadores neuromusculares (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, efeitos Musculoesquelético). 2 - Foi notificado antagonismo dos efeitos bloqueadores neuromusculares do pancurónio e vecurónio, em doentes a receber corticosteroides. Esta interação pode ser esperada com todos os bloqueadores neuromusculares competitivos.
Inibidores da colinesterase	Os corticosteroides podem reduzir os efeitos dos inibidores da colinesterase na miastenia grave.

Antidiabéticos	Dado que os corticosteroides podem aumentar as concentrações sanguíneas da glucose, podem ser necessários ajustes de dose dos medicamentos antidiabéticos
Antieméticos - Aprepitant - Fosaprepitant	Inibidores (e substratos) da CYP3A4
Antifúngicos - Itraconazol - Cetoconazol	Inibidores (e substratos) da CYP3A4
Antivíricos - Inibidores da Protease - HIV	Inibidores (e substratos) da CYP3A4 1 - Os inibidores da protéase, tais como indinavir e ritonavir, podem aumentar as concentrações plasmáticas dos corticosteroides. 2 - Os corticosteroides podem induzir o metabolismo dos inibidores da protéase do VIH, resultando em concentrações plasmáticas reduzidas.
Potenciador farmacocinético - Cobicistate	Inibidor da CYP3A4
Inibidores da aromatase - Aminoglutetimida	A supressão suprarrenal induzida pela aminoglutetimida pode exacerbar alterações endócrinas provocadas pelo tratamento prolongado com glucocorticoides
Bloqueadores do canal de cálcio - Diltiazem	Inibidor (e substrato) da CYP3A4
Glicosideos cardíacos - Digoxina	A utilização concomitante de corticosteroides com glicosídeos cardíacos pode aumentar a possibilidade de arritmias ou toxicidade a digitálicos associada a hipocaliemia. Em todos os doentes a tomar esta associação terapêutica, deve haver uma monitorização atenta com determinação de eletrólitos no soro, em especial os níveis de potássio.
Estrogénios (incluindo contracetivos orais contendo estrogénios)	Inibidor (e substrato) da CYP3A4 Os estrogénios podem potenciar os efeitos da hidrocortisona devido ao aumento da concentração da transcortina, diminuindo assim a quantidade de hidrocortisona disponível para ser metabolizada. Podem ser necessários ajustes de dose da hidrocortisona se os estrogénios forem adicionados ou retirados de um esquema terapêutico de dose estável.
- Sumo de toranja	Inibidor da CYP3A4
Imunossupressores - Ciclosporina	Inibidor (e substrato) da CYP3A4 1) Pode ocorrer aumento da atividade da ciclosporina e dos corticoides, quando utilizados concomitantemente. Foram notificadas convulsões com o uso concomitante de corticoides e ciclosporina.
Imunossupressores - Ciclofosfamida	Substratos da CYP3A4

- Tacrolímus	
Antibacterianos macrólidos - Claritromicina - Eritromicina	Inibidores (e substratos) da CYP3A4
Antibacterianos macrólidos - Troleandomicina	Inibidor da CYP3A4
AINEs - Altas doses de ácido acetilsalicílico	1) Pode haver incidência aumentada de hemorragias gastrointestinais e ulceração quando os corticosteroides são administrados com AINEs. 2) Os corticosteroides podem aumentar a depuração de altas doses de ácido acetilsalicílico, o que pode conduzir a uma diminuição da concentração sérica de salicilatos. A descontinuação do tratamento com corticoides pode levar a um aumento da concentração sérica de salicilatos, o que pode conduzir a um risco aumentado de toxicidade por salicilatos.
Agentes depletores de potássio	Quando os corticosteroides são administrados concomitantemente com agentes depletores de potássio (isto é, diuréticos), os doentes devem ser observados cuidadosamente relativamente ao desenvolvimento de hipocalemia. Existe também um risco aumentado de hipocalemia com a utilização concomitante de corticosteroides com anfotericina B, xantenos ou agonistas beta2.Foram reportados casos nos quais a utilização concomitante de anfotericina B e hidrocortisona foi seguida por aumento cardíaco e insuficiência cardíaca congestiva.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade
Os corticosteroides têm demostrado reduzir a fertilidade em estudos em animais (ver secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica).

Gravidez
Alguns estudos em animais de laboratório demonstraram que os corticosteroides, incluindo a hidrocortisona, quando administrados à mãe em doses elevadas, podem causar malformações fetais. No entanto, os corticosteroides não parecem acusar anomalias congénitas quando administrados a mulheres grávidas. Uma vez que não foram realizados estudos reprodutivos humanos adequados com metilprednisolona, este medicamento só deve ser utilizado durante a gravidez após uma avaliação cuidadosa da relação risco benefício para a mãe e para o feto.
Alguns corticosteroides atravessam rapidamente a barreira placentária. Alguns estudos retrospetivos demonstraram um aumento da incidência de baixo peso à nascença em bebés de mães que recebiam corticosteroides. Em humanos, o risco de baixo peso à nascença parece estar relacionado com a dose e pode ser minimizado pela administração de doses mais baixas de corticosteroides. Os recém-nascidos de mães que tenham recebido doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados para rastreio de sinais de insuficiência suprarrenal.

Não existem efeitos conhecidos dos corticosteroides no trabalho de parto e parto.

Foram observadas cataratas em lactentes de mães tratadas com terapêutica de longa duração com corticosteroides durante a gravidez.

Amamentação
Os corticosteroides são excretados no leite humano.

Este medicamento só deve ser utilizado durante o aleitamento após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco para a mãe e recém-nascido.

Os corticosteroides que passam para o leite humano podem suprimir o crescimento e interferir com a produção endógena de glucocorticoides em lactentes amamentados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos dos corticosteroides sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Efeitos indesejáveis tais como síncope, vertigens e convulsões podem ocorrer após o tratamento com corticosteroides. Se os doentes apresentarem estes sintomas, não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas descritas são típicas dos corticosteroides sistémicos. A sua inclusão nesta lista, não indica necessariamente que determinado efeito específico tenha sido observado com esta formulação em particular.

Lista tabelar de reações adversas

Tabela 2. Reações adversas notificadas.	
Classes de sistemas de órgãos	**Frequência: desconhecida (Não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)**
Infeções e infestações	Infeções oportunistas; Infeção
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	Sarcoma de Kaposi (foi notificado em doentes em tratamento com corticosteroides);
Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucocitose
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade ao medicamento; Reação anafilática; Reação anafilactoide;
Doenças endócrinas	Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal; Cushingoide; Síndrome de descontinuação de esteroides
Doenças do metabolismo e da nutrição	Acidose metabólica; Retenção de sódio; Retenção de fluidos; Alcalose hipocaliémica; Dislipidemia; Alteração da tolerância à glucose; Aumento da necessidade de insulina (ou agentes hipoglicemiantes orais em diabéticos), Lipomatose; Aumento do apetite (que pode levar a um aumento de peso)

Tabela 2. Reações adversas notificadas.	
Classes de sistemas de órgãos	**Frequência: desconhecida (Não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)**
Perturbações do foro psiquiátrico	Perturbações afetivas (incluindo depressão, humor eufórico, labilidade emocional, dependência de fármacos, ideação suicida, Alterações psicóticas (incluindo mania, ilusão, alucinação e esquizofrenia); Problemas mentais; Alteração da personalidade; Estado confusional; Ansiedade; Alteração do humor; Comportamento anómalo; Insónia; Irritabilidade
Doenças do sistema nervoso	Lipomatose epidural; Aumento da pressão intracraniana; Hipertensão intracraniana benigna; Convulsões; Amnésia; Alterações cognitivas; Tonturas; Cefaleias
Afeções oculares	Coriorretinopatia serosa central; Cataratas; Glaucoma Exoftalmia; Visão turva (ver secção 4.4).
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigens
Cardiopatias	Insuficiência cardíaca congestiva (em doentes suscetíveis); cardiomiopatia hipertrófica em bebés prematuros
Vasculopatias	Trombose, hipertensão; Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Embolia pulmonar, síndrome de Gasping; Soluções
Doenças gastrointestinais	Úlcera péptica (com possível perfuração e hemorragia); Perfuração intestinal; Hemorragia gástrica; Pancreatite; Esofagite; Distensão abdominal; Dor abdominal; Diarreia, Dispepsia; Náusea
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Angioedema; Hisurtismo; Petéquias; Equimoses; Atrofia da pele; Eritema; Hiper-hidrose; Estrias na pele; Erupção cutânea; Prurido; Urticária; acne; Hipopigmentação da pele
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Fraqueza muscular; Mialgia; Miopatia; atrofia Muscular; Osteoporose; Osteonecrose; Fraturas patológicas; artropatia neuropática; Artralgia; Atraso no crescimento
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Menstruação irregular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Compromisso da cicatrização; Edema periférico; Fadiga; Mal-estar geral; Reação no local da injeção

Tabela 2. Reações adversas notificadas.	
Classes de sistemas de órgãos	**Frequência: desconhecida (Não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)**
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da pressão intraocular; Diminuição da tolerância aos hidratos de carbono; Diminuição do potássio no sangue; Aumento de cálcio na urina; Aumento da alanina aminotransferase; Aumento da aspartato aminotransferase; Aumento da fosfatase alcalina sanguínea; Aumento da ureia sanguínea; Supressão da reação aos testes cutâneos; aumento de peso
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Fraturas vertebrais por compressão; Rutura de tendão

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt
Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram

4.9 Sobredosagem

Não existe uma síndrome clínica de sobredosagem aguda com corticosteroides. Em caso de sobredosagem, não está disponível um antídoto específico; o tratamento é de suporte e sintomático.

A hidrocortisona é dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Grupo 8.2.2 Glucocorticoides, código ATC H02AB09

Os glucocorticoides, sintéticos ou de origem natural, são esteroides adrenocorticais.

Os glucocorticoides de origem natural (hidrocortisona e cortisona), que também têm propriedades de retenção de sal, são utilizados como terapêutica de reposição em estados de deficiência adrenocortical. Os seus análogos sintéticos são usados principalmente pelos seus efeitos anti-inflamatórios em distúrbios de muitos sistemas de órgãos.

O succinato sódico de hidrocortisona tem as mesmas ações metabólicas e anti-inflamatórias que a hidrocortisona. Quando administrados por via parentérica em quantidades equimoleculares, os dois compostos apresentam uma atividade biológica equivalente. O éster de succinato sódico de hidrocortisona é altamente solúvel em água o que permite a administração intravenosa imediata de doses elevadas de hidrocortisona num pequeno volume de solvente e é particularmente útil quando são necessários níveis sanguíneos elevados de hidrocortisona rapidamente. Após a injeção intravenosa de succinato de sódio de hidrocortisona, os efeitos são evidentes no prazo de uma hora e persistem por um período de tempo variável.

Os glucocorticoides causam efeitos metabólicos profundos e variados. Adicionalmente, eles modificam a resposta imunológica do corpo a diversos estímulos.
A potência relativa do succinato sódico de metilprednisolona e do succinato sódico de hidrocortisona, conforme indicado pela diminuição da contagem de eosinófilos após administração intravenosa, é de cinco para um. Este dado é consistente com a potência relativa da metilprednisolona e da hidrocortisona nas suas formulações orais.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da hidrocortisona em indivíduos saudáveis do sexo masculino demonstrou cinética não linear quando foi administrada uma única dose intravenosa de succinato sódico de hidrocortisona superior a 20 mg. Os parâmetros farmacocinéticos correspondentes da hidrocortisona são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Média dos parâmetros farmacocinéticos de hidrocortisona após doses intravenosas únicas

	Indivíduos saudáveis do sexo masculino (21-29 anos; N = 6)			
Dose (mg)	5	10	20	40
Total de exposição (AUC0-∞; ng·h/ml)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Depuração (CL; ml/min/m2)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Volume de Distribuição no estado estacionário (Vdss; L)	20,7 (7,3)	20,8 (4,3)	26,0 (4,1)	37,5 (5,8)
Semivida de eliminação (t1/2; hr)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,7 (0,2)	1,9 (0,1)

AUC0-∞ = área sob a curva desde o tempo zero até ao infinito

Absorção
Após a administração de doses únicas de 5, 10, 20 e 40 mg de succinato sódico de hidrocortisona em indivíduos saudáveis do sexo masculino, os valores médios do pico, obtidos 10 minutos após a administração, foram 312, 573, 1095 e 1854 ng/ml, respetivamente. O succinato sódico de hidrocortisona é rapidamente absorvido quando administrado intramuscularmente.

Distribuição
A hidrocortisona é amplamente distribuída nos tecidos, atravessa a barreira hematoencefálica e é secretada no leite materno. O volume de distribuição no estado estacionário para a hidrocortisona variou de, aproximadamente, 20 a 40 L (Tabela 3). A hidrocortisona liga-se à glicoproteína transcortina (isto é, à globulina de ligação aos corticosteroides) e à albumina. A ligação à proteína plasmática da hidrocortisona em seres humanos é de, aproximadamente, 92%.

Metabolismo
A hidrocortisona (isto é, o cortisol) é metabolizada por 11β-HSD2 em cortisona, e posteriormente em di-hidrocortisona e tetra-hidrocortisona. Outros metabolitos incluem di-hidrocortisol, 5α-di-hidrocortisol, tetra-hidrocortisol, e 5α-tetra-hidrocortisol. A cortisona pode ser convertida em cortisol através da 11β hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11β HSD1).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade
A hidrocortisona não aumentou a incidência de tumores em ratinhos fêmeas e machos durante um estudo de carcinogenicidade de 2 anos.

Mutagénese
Os corticosteroides, uma classe de hormonas esteroides que inclui a hidrocortisona, são consistentemente negativos nos testes de mutagenicidade bacteriana. A hidrocortisona e a dexametasona induzem aberrações cromossómicas em linfócitos humanos in vitro e em ratos in vivo. No entanto, a relevância biológica destes resultados não é clara pois, a hidrocortisona não aumentou a incidência de tumores em ratinhos fêmeas e machos durante um estudo de carcinogenicidade de 2 anos. A fludrocortisona (9α-fluro-hidrocortisona, estruturalmente semelhante à hidrocortisona) foi negativa no teste de aberrações cromossómicas em linfócitos humanos.

Toxicidade Reprodutiva
Os corticosteroides têm demonstrado reduzir a fertilidade, quando administrados em ratinhos. Foram administradas doses de 0, 10, e 25 mg/kg/dia por injeção subcutânea, uma vez por dia, durante 6 semanas em ratinhos machos. Estes acasalaram com fêmeas não tratadas. A dose mais elevada foi reduzida para 20 mg/kg/dia após o Dia 15. Observou-se uma diminuição da capacidade de copulação, que pode ter sido secundária à diminuição do peso do órgão acessório. O número de implantações e fetos vivos foi reduzido.

Os corticosteroides têm demonstrado ser teratogénicos em muitas espécies, quando administrados em doses equivalentes à dose em humanos. Em estudos de reprodução animal, os glucocorticoides têm demonstrado aumentar a incidência de malformações (fenda palatina, malformações esqueléticas), letalidade embriofetal (por ex., aumento das reabsorções), e atraso do crescimento intrauterino. Foi observada fenda palatina quando se administrou hidrocortisona em ratos e hamsters grávidos durante a organogénese.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato monossódico mono-hidratado
fosfato de sódio dibásico anidro
hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade
Pó não reconstituído (100 mg/2 ml): 4 anos.
Solução reconstituída: 24 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25ºC. Após reconstituição a solução deve ser utilizada num prazo de 24h e deve ser armazenada a condições de temperatura controlada compreendida entre 15ºC e 25ºC e ao abrigo da luz. A solução só deve ser administrada se se encontrar límpida.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O Solu-Cortef apresenta-se acondicionado em frascos "act-o-vial" 100 mg de vidro de tipo I com rolhas de borracha butílica obedecendo aos requisitos da Farmacopeia Europeia.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação das Soluções
Sempre que a solução e o recipiente o permitam os fármacos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas e descoloração.

100 mg ou com água para preparações para injetáveis
Para injeção intravenosa ou intramuscular, prepare a solução assepticamente adicionando até 2 ml de água para preparações para injetáveis ou de cloreto de sódio bacteriostático ao conteúdo de um frasco. Para perfusão intravenosa prepare primeiro a solução adicionando até 2 ml de água para preparações para injetáveis ao frasco: A esta solução podem então adicionar-se entre 100 a 1000 ml de solução aquosa de dextrose 5% (ou soro fisiológico ou dextrose 5 % em soro fisiológico se o doente não tiver restrições de sódio).

Instruções de utilização do frasco "Act-o-vial":

1. Pressionar o ativador plástico de modo a forçar a passagem do solvente para o compartimento inferior.
2. Agitar suavemente de forma a solubilizar o pó estéril.
3. Remover o plástico que cobre o centro da tampa.
4. Esterilizar o topo da tampa com um germicida apropriado.

Nota: Deve completar os passos 1 a 4 antes de continuar

5. Inserir a agulha, na perpendicular, através da tampa/êmbolo, até visualizar a extremidade no interior do frasco.
6. Inverter o frasco e retirar a dose.

Para injeção intramuscular ou intravenosa, não é necessário proceder a mais diluições. Para perfusão intravenosa prepare a solução conforme o descrito anteriormente. A esta solução podem então adicionar-se entre 100 a 1000 ml de solução aquosa de dextrose 5%, em água (ou soro fisiológico ou dextrose 5 % em soro fisiológico se o doente não tiver restrições de sódio).

Nos casos em que se pretenda a administração de um volume reduzido, pode adicionar-se a 50 ml dos solventes acima mencionados 100 a 3000 mg de succinato sódico de hidrocortisona expresso em equivalentes de hidrocortisona. As soluções resultantes são estáveis por um período de até 4 horas e podem ser administradas diretamente ou por perfusão IV.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 3285582 - Solu-Cortef 100 mg, frasco de 2 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de setembro de 2000
Data da última renovação: 14 de março de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

14-03-2024