



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**SOLU-CORTEF<sup>®</sup> Liofilizado para solución inyectable 100mg**  
**SOLU-CORTEF<sup>®</sup> Liofilizado para solución inyectable 500 mg**  
**(Succinato sódico de hidrocortisona)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

SOLU-CORTEF<sup>®</sup> Liofilizado para solución inyectable 100 mg de Hidrocortisona.  
SOLU-CORTEF<sup>®</sup> Liofilizado para solución inyectable 500 mg de Hidrocortisona

**2. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUALITATIVA**

SOLU-CORTEF<sup>®</sup> es un polvo liofilizado de color blanco para administración intravenosa e intramuscular. Cada frasco ampolla contiene succinato sódico de hidrocortisona equivalente a 100 mg o 500 mg de Hidrocortisona.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo estéril

**4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

**4.1 Indicaciones Terapéuticas**

Terapia de reemplazo de insuficiencia adrenocortical crónica, algunas formas de síndrome de hiperplasia adrenal congénita y como agente antiinflamatorio.

Corticoterapia de isquemia indicada en la insuficiencia adrenocortical aguda, estados de shock a raíz de una hemorragia, traumas o endotoxinas, reacciones agudas de hipersensibilidad de tipo anafilácticas, sola o con vasopresores.

Cuando no es factible el uso del tratamiento oral y la concentración, forma de dosificación y ruta de administración del fármaco sugiere razonablemente que la preparación puede utilizarse para el tratamiento de la condición, SOLU-CORTEF<sup>®</sup> Polvo estéril está indicada para el uso intravenoso o intramuscular en las siguientes condiciones:

**Estados alérgicos:** Control de condiciones alérgicas severas o incapacitantes refractarias a ensayos adecuados de tratamiento convencional en: asma, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, rinitis alérgica estacional o perenne, enfermedad del suero, reacciones de transfusión, edema agudo de laringe no infeccioso (epinefrina es la droga de primera elección).

**Enfermedades dermatológicas:** Dermatitis bullosa herpetiforme, eritrodermia exfoliativa, micosis fungoides, pénfigo, eritema multiforme grave (Síndrome de Stevens Johnson), dermatitis seborreica grave, soriasis severa, dermatitis exfoliativa.

**Trastornos Endocrinos:** Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria (hidrocortisona o cortisona es el fármaco de elección; los análogos sintéticos pueden usarse en conjunto con mineralocorticoides cuando corresponda; en la niñez, suplementar con mineralocorticoides es de especial importancia), hiperplasia adrenal congénita, hipercalcemia asociada con cáncer, tiroiditis no supurativa. Insuficiencia adrenocortical aguda (hidrocortisona o cortisona es el fármaco de elección; suplementar con mineralocorticoides puede ser necesario, especialmente cuando se utilizan análogos sintéticos).

**Enfermedades gastrointestinales:** Para ayudar al paciente en un período crítico de la enfermedad en enteritis regional (tratamiento sistémico) y colitis ulcerosa (terapia sistémica).

**Trastornos Hematológicos:** Anemia hemolítica adquirida (autoinmune), anemia hipoplásica congénita (eritroide) (anemia Diamond-Blackfan), púrpura trombocitopénica idiopática en adultos (sólo administración IV; administración IM está contraindicada), aplasia pura de glóbulos rojos, casos seleccionados de trombocitopenia secundaria, eritroblastopenia (anemia RBC).

**Misceláneos:** Triquinosis con compromiso neurológico o miocárdico, meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente cuando es usado conjuntamente con quimioterapia antituberculosa adecuada.

**Enfermedades neoplásicas:** Para el manejo paliativo de leucemias y linfomas. Leucemia aguda en la infancia.

**Sistema Nervioso:** Exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple.

**Enfermedades oculares:** Oftalmia simpática, uveitis y enfermedades inflamatorias oculares que no responden a los corticosteroides tópicos, herpes zoster oftálmico, iritis, iridociclitis, corioretinitis, neuritis óptica, inflamación del segmento anterior, conjuntivitis alérgica, úlceras alérgicas corneal marginal, queratitis.

**Enfermedades Renales:** Para inducir la diuresis o remisión de proteinuria debida a síndrome nefrótico idiopático o a Lupus eritematoso.

**Enfermedades respiratorias:** Beriliosis, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada cuando se usa concomitantemente con quimioterapia antituberculosa apropiada, neumonía eosinofílica idiopática, sarcoidosis sintomática, síndrome de Loeffler no manejable por otros medios, neumonitis por aspiración.

**Desórdenes Reumáticos:** Como terapia adjunta para administración a corto plazo (para ayudar al paciente en un episodio agudo o exacerbación) en: Osteoartritis postraumática, sinovitis de osteoartritis, bursitis aguda y subaguda, epicondilitis, tenosinovitis aguda no específica, artritis gotosa aguda, carditis reumática aguda, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, artritis reumatoide, incluyendo artritis reumatoide juvenil (en casos seleccionados se puede requerir de tratamiento de mantención con dosis baja). Para el tratamiento de dermatomiositis, arteritis temporal, polimiositis y lupus eritematoso sistémico.

**Enfermedades del colágeno:** Durante una exacerbación o como tratamiento de mantención en casos selectivos de lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis sistémica (polimiositis), carditis reumática aguda.

**Estados edematosos:** Para inducir diuresis o remisión de proteinuria en el síndrome nefrótico, sin uremia, del tipo idiopático o debido a lupus eritematoso.

#### **4.2 Posología y método de Administración**

**Debido a posibles incompatibilidades físicas, SOLU-CORTEF<sup>®</sup> no debería ser diluido o mezclado con otras soluciones.**

Los medicamentos parenterales deberían ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Esta preparación puede ser administrada por inyección intravenosa, por infusión intravenosa, o por inyección intramuscular, siendo la inyección intravenosa el método preferido para el uso inicial de emergencia. Después del período inicial de urgencia, se debe considerar el empleo de una preparación inyectable de acción más prolongada o una preparación oral.

El tratamiento se inicia administrando SOLU-CORTEF<sup>®</sup> Polvo Estéril por vía intravenosa por un período de 30 segundos (por ej. 100 mg) a 10 minutos (ej. 500 mg o más). En general, el tratamiento con dosis altas de corticoide sólo debe continuarse hasta que la condición del paciente se ha estabilizado, generalmente no más allá de 48 a 72 horas.

Cuando la terapia con hidrocortisona en dosis alta debe continuarse más allá de 48-72 horas, puede ocurrir hipernatremia. Bajo tales circunstancias puede ser deseable sustituir SOLU-CORTEF<sup>®</sup> por un corticoide tal como el succinato sódico de metilprednisolona o dexametasona fosfato sódico que causa poca o ninguna retención de sodio.

La dosis inicial del polvo estéril de SOLU-CORTEF<sup>®</sup> es 100 mg a 500 mg, dependiendo de la severidad de la condición. Sin embargo, en algunas situaciones abrumadoras, situaciones

graves, peligrosas para la vida, la administración en dosis superiores a las dosis usuales puede estar justificada y puede ser en múltiplos de la dosis oral.

Esta dosis se puede repetir a intervalos de 2, 4 o 6 horas según lo indicado por la respuesta y la condición clínica del paciente.

Cabe destacar que los requerimientos de dosis son variables y deben ser individualizados sobre la base de la enfermedad bajo tratamiento y la respuesta del paciente. Después de que una respuesta favorable es observada, la dosificación de mantenimiento apropiada debería ser determinada por disminución de la dosificación inicial de medicamento en pequeñas disminuciones en intervalos de tiempo apropiado, hasta que la dosificación más baja que mantiene una respuesta clínica adecuada sea alcanzada. Las situaciones que pueden hacer necesario los ajustes de dosificación son cambios en el estado clínico secundario a remisiones o exacerbaciones en el proceso de la enfermedad, la respuesta individual del paciente al medicamento, y el efecto de la exposición del paciente a situaciones estresantes que no están directamente relacionadas con la enfermedad bajo tratamiento. En esta última situación puede ser necesario aumentar la dosis de corticosteroides durante un período de tiempo consistente con la condición del paciente. Si después de la terapia a largo plazo, el medicamento debe ser suspendido, se recomienda que sea retirado más bien gradualmente que bruscamente.

En el tratamiento de las exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, se recomienda una dosis diaria de 800mg de hidrocortisona durante una semana seguida de 320mg cada dos días durante un mes.

En pacientes pediátricos, la dosis inicial de hidrocortisona puede variar dependiendo de la entidad específica de la enfermedad que padece. El rango de dosis inicial es de 0,56 a 8mg/Kg./día entre tres o cuatro dosis divididas (20 a 240mg/m<sup>2</sup>bsa/día).

Estas relaciones de dosis se aplican sólo a la administración oral o intravenosa de estos componentes. Cuando estas sustancias o sus derivados son administrados por vía intramuscular o en espacios comunes, sus propiedades relativas pueden ser alteradas enormemente.

A pesar que la dosis se puede reducir para los infantes y los niños, ésta está más influenciada por la severidad de la condición y la respuesta del paciente que por la edad o el peso corporal pero no debe ser superior a 25 mg diarios.

La dosis recomendada en niños en base al peso corporal son: Insuficiencia adrenocortical; intramuscular o intravenoso 0,19 a 0,28 mg /Kg de peso corporal o 10 a 12 mg /m<sup>2</sup> de superficie corporal, dividido en 3 dosis.

### **4.3 Contraindicaciones**

Succinato sódico de hidrocortisona se contraindica:

- en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas.
- en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a cualquier componente de la formulación.
- para su administración mediante vía intratecal, a no ser que sea parte de algunos regímenes quimioterapéuticos (no se deben utilizar diluyentes que contengan alcohol bencílico).<sup>16</sup>
- para su administración mediante vía epidural.<sup>16</sup>

Está contraindicada la administración de vacunas con virus vivos o vacunas con virus vivos atenuados en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**

##### **Efectos Inmunosupresivos/Aumento de la Susceptibilidad a Infecciones**

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección y, durante su uso, pueden producirse nuevas infecciones. Cuando se usan corticosteroides, es posible que haya menor resistencia y que sea imposible localizar la infección. Las infecciones con cualquier patógeno, ya sea viral, bacteriano, fúngico, protozooario o helmíntico, en cualquier parte del cuerpo, pueden estar asociadas al consumo de corticosteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores que afectan la inmunidad celular, la inmunidad humoral o la función neutrófila.<sup>1</sup> Estas infecciones pueden ser leves, pero también pueden ser graves y, en ocasiones, mortales. Con dosis altas de corticoides, aumenta el índice de aparición de complicaciones infecciosas.<sup>10, 16</sup>

Las personas que consumen medicamentos que suprimen el sistema inmunitario son más susceptibles de contraer infecciones que las personas saludables. La viruela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un desenlace mortal en niños o adultos no inmunes que consumen corticosteroides.<sup>16</sup>

La administración de vacunas de microorganismos vivos, o vivos atenuados, está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Se pueden administrar vacunas de virus muertos o inactivados a pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede disminuir. Los procedimientos de vacunación indicados se pueden llevar a cabo en pacientes que reciben dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.<sup>16</sup>

El uso de succinato sódico de hidrocortisona en tuberculosis activa debe ser restringido para casos de tuberculosis diseminada o fulminante, en las que se aplican corticosteroides para el tratamiento de la enfermedad en conjunto con un régimen antituberculoso apropiado. Si se indican corticosteroides en pacientes con tuberculosis latente o reactividad tuberculina, es necesario el monitoreo cercano ya que puede presentarse una reactivación

de la enfermedad. Durante un tratamiento prolongado con corticoides, estos pacientes deberían recibir quimioprofilaxis.

Se ha informado que el sarcoma de Kaposi se produce en pacientes que reciben tratamiento con corticosteroides. La interrupción del tratamiento con corticosteroides puede dar como resultado una remisión clínica.<sup>16</sup>

El papel de los corticosteroides en el choque séptico ha sido objeto de controversia, ya que los primeros estudios dan cuenta de efectos beneficiosos al igual que de efectos perjudiciales. Últimamente, se ha señalado que los corticosteroides suplementarios tienen un efecto beneficioso en los pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su consumo en forma habitual en los pacientes con choque séptico. Una revisión sistemática de corticosteroides en dosis altas en ciclos cortos no respalda su consumo. No obstante, los metanálisis y una revisión sugieren que los ciclos más largos (5 a 11 días), de corticosteroides en dosis bajas podrían reducir la mortalidad, principalmente en pacientes con choque séptico que dependen de vasopresores.<sup>16</sup>

### **Efectos Sobre el Sistema Inmune**

Se pueden presentar reacciones alérgicas. Debido a que se han presentado instancias poco comunes de reacciones cutáneas y reacciones anafilácticas/anafilactoídeas (p.ej., broncoespasmos) en pacientes bajo tratamiento con corticoides parenterales, se deben tomar las medidas de precaución necesarias antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a algún medicamento.<sup>16</sup>

### **Efectos Endocrinos**

En pacientes que reciben tratamiento con corticosteroides y que se someten a una cantidad inusual de estrés, se indica una posología mayor de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación de estrés.<sup>16</sup>

Las dosis farmacológicas de corticosteroides administradas durante períodos prolongados pueden provocar una supresión hipotalámica, pituitaria y adrenal (HPA) (insuficiencia adrenocortical secundaria). El grado y la duración de la insuficiencia adrenocortical que se produce varían entre pacientes y depende de la dosis, la frecuencia, hora de la administración y la duración del tratamiento con glucocorticoides.<sup>16</sup>

Además, se puede producir una insuficiencia suprarrenal aguda con desenlace mortal si los glucocorticoides se interrumpen de manera abrupta.<sup>16</sup>

Por lo tanto, es posible minimizar la insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por el medicamento mediante la disminución gradual de la posología. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la interrupción del tratamiento; por lo

tanto, se debe restituir el tratamiento con hormonas ante cualquier situación de estrés que se presente durante ese período.<sup>16</sup>

También se puede presentar, después de la interrupción abrupta de los glucocorticoides, un “síndrome de abstinencia” de esteroides aparentemente no relacionado con la insuficiencia adrenocortical. 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 cree que estos efectos se producen a causa del cambio repentino en la concentración de glucocorticoides más que a causa de los niveles bajos de corticosteroides.<sup>16</sup>

Debido a que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, estos se deben evitar en los pacientes que sufran la enfermedad de Cushing.<sup>16</sup>

Los corticosteroides tienen un efecto aumentado en los pacientes con hipotiroidismo.<sup>16</sup>

### **Metabolismo y Nutrición**

Los corticosteroides, incluida hidrocortisona, pueden aumentar el nivel de glucosa en sangre, empeorar una diabetes preexistente y predisponer a la diabetes mellitus a los pacientes que reciben un tratamiento a largo plazo con corticosteroides.<sup>16</sup>

### **Efectos Psiquiátricos**

Pueden producirse alteraciones psíquicas cuando se administran corticosteroides, desde euforia, insomnio, variaciones anímicas, cambios de personalidad y depresión grave hasta manifestaciones psicóticas severas. Además, cualquier inestabilidad emocional o tendencia psicótica existente puede verse agravada por la administración de corticosteroides.

Pueden ocurrir reacciones psiquiátricas adversas severas con esteroides sistémicos. Los síntomas generalmente aparecen en el plazo de unos pocos días o semanas después de iniciar el tratamiento. La mayor parte de las reacciones se recuperan después de la reducción o interrupción de la dosis, aunque es posible que sea necesario un tratamiento específico. Se han informado efectos psicológicos cuando se interrumpen los corticosteroides; la frecuencia se desconoce. Se debe alertar a los pacientes/cuidadores a buscar atención médica si el paciente desarrolla síntomas psicológicos, especialmente si tiene un ánimo deprimido o se sospecha que tiene ideas suicidas. Los pacientes/cuidadores deben estar alerta ante posibles trastornos psiquiátricos que puedan ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución gradual/interrupción de la dosis de esteroides sistémicos.<sup>16</sup>

### **Efectos Sobre el Sistema Nervioso**

Los corticosteroides se deben administrar con precaución a los pacientes con trastornos convulsivos.<sup>16</sup>

Los corticosteroides se deben administrar con precaución a los pacientes con miastenia gravis (consulte también la declaración sobre miopatías en la sección Efectos Musculoesqueléticos).<sup>16</sup>

Se han informado eventos médicos severos relacionados con las vías de administración intratecal/epidural.<sup>16</sup>

Se han presentado informes de lipomatosis epidural en pacientes que reciben corticosteroides, generalmente con la administración a largo plazo con dosis altas.<sup>3, 16</sup>

### **Efectos Oculares**

Los corticosteroides se deben administrar con precaución a los pacientes con herpes oculares simples por temor a una perforación de la córnea.<sup>16</sup>

La administración prolongada de corticosteroides puede provocar cataratas subcapsulares o nucleares posteriores (especialmente en niños), exoftalmía o un aumento de la presión intraocular, que puede producir glaucoma con un posible daño a los nervios ópticos. Además, la aparición de infecciones virales o fúngicas oculares secundarias también se puede ver aumentada en los pacientes que reciben glucocorticoides.<sup>16</sup>

El tratamiento con corticosteroides se ha asociado a una coriorretinopatía serosa central, que puede provocar el desprendimiento de la retina.<sup>3, 16</sup>

### **Efectos Cardíacos**

Si se utilizan ciclos prolongados y dosis altas, los efectos adversos de los glucocorticoides sobre el sistema cardiovascular, tales como dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados con factores de riesgo cardiovasculares existentes a efectos cardiovasculares adicionales. De manera acorde, los corticosteroides se deben administrar con precaución a estos pacientes y se debe prestar atención a la modificación del riesgo y al monitoreo cardíaco adicional, de ser necesario. El tratamiento con dosis bajas puede reducir la incidencia de complicaciones en el tratamiento con corticosteroides.<sup>16</sup>

Los corticosteroides sistémicos se deben administrar con precaución y solamente si es estrictamente necesario hacerlo, en casos de insuficiencia cardíaca.<sup>16</sup>

### **Efectos Vasculares**

Se ha informado la ocurrencia de trombosis, incluido tromboembolismo venoso con la administración de corticosteroides. Debido a esto, los corticosteroides se deben administrar con precaución a los pacientes que sufren o puedan estar predispuestos a sufrir trastornos tromboembólicos.<sup>11, 16</sup>



Los esteroides se deben administrar con precaución a los pacientes con hipertensión.<sup>16</sup>

### **Efectos Gastrointestinales**

Las dosis altas de corticosteroides pueden provocar pancreatitis aguda.<sup>16</sup>

No existe un acuerdo universal sobre si los corticosteroides, por sí mismos, son responsables de las úlceras pépticas halladas durante el tratamiento; sin embargo, es posible que el tratamiento con glucocorticoides enmascare los síntomas de las úlceras pépticas de manera que la perforación o la hemorragia se produzcan sin un dolor significativo. El tratamiento con glucocorticoides puede enmascarar la peritonitis u otros síntomas relacionados con los trastornos gastrointestinales, tales como la perforación, la obstrucción o la pancreatitis. En combinación con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales se ve aumentado.<sup>16</sup>

Los corticosteroides deben administrarse con precaución en colitis ulcerativa no específica, si existe probabilidad de una perforación inminente, abscesos u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinal, o úlcera péptica activa o latente.<sup>16</sup>

### **Efectos Hepatobiliares**

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles una vez interrumpido el tratamiento. Por lo tanto, es necesario un monitoreo adecuado.<sup>16</sup>

La hidrocortisona puede tener un mayor efecto en pacientes con enfermedades hepáticas, ya que en estos pacientes el metabolismo y la eliminación de la hidrocortisona se ven significativamente disminuidos.<sup>16</sup>

### **Efectos Musculoesqueléticos**

Se ha descrito miopatía aguda con el uso de altas dosis de corticosteroides, que generalmente se produce en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (p.ej., miastenia gravis) o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticolinérgicos, tales como los medicamentos bloqueadores neuromusculares (p.ej., pancuronio). Esta miopatía aguda generalizada, puede involucrar músculos oculares y respiratorios, y puede dar como resultado una cuadriparesia. Pueden ocurrir elevaciones de la creatina kinasa. La mejora o la recuperación clínica después de suspender los corticosteroides puede durar semanas o años.<sup>16</sup>

Por lo general, la osteoporosis se asocia a la administración a largo plazo y a las dosis altas de glucocorticoides. Se debe tener precaución al administrar corticosteroides a pacientes con osteoporosis.<sup>16</sup>

## **Trastornos Renales y Urinarios**

Los corticosteroides se deben administrar con precaución a los pacientes con insuficiencia renal.<sup>16</sup>

## **Pruebas Complementarias**

La hidrocortisona puede provocar la elevación de la presión arterial, la retención de sal y agua y un aumento en la excreción de potasio. Puede que sea necesario restringir el consumo de sal alimenticia y los suplementos de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.<sup>16</sup>

## **Lesiones, Envenenamiento y Complicaciones del Procedimiento**

Los corticosteroides sistémicos no están indicados, y por lo tanto no deben ser utilizados en el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas.<sup>9,12</sup> Un estudio multicéntrico reveló un aumento de la mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de una lesión en los pacientes administrados con succinato sódico de metilprednisolona en comparación con el placebo. No se ha establecido una asociación causal con el tratamiento de succinato sódico de metilprednisolona.<sup>13,14</sup>

## **Otros**

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides dependen del tamaño de la dosis y de la duración del tratamiento, en cada caso individual se debe tomar una decisión que considere los riesgos/beneficios en cuanto a cuál debe ser la dosis y cuánto debe durar el tratamiento y en cuanto a si se debe realizar un tratamiento intermitente o diario.<sup>16</sup>

Se debe utilizar la dosis más baja posible de corticosteroides para controlar la afección que se está tratando, en los casos en los que es posible una reducción de la dosis, ésta debe realizarse en forma gradual.<sup>16</sup>

Se debe tener precaución al administrar aspirina y agentes antiinflamatorios no esteroideos en conjunto con corticosteroides (consulte la sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).<sup>16</sup>

Se han informado crisis de feocromocitoma, potencialmente mortales, después de la administración sistémica de corticosteroides. Los corticosteroides solamente se deben administrar a pacientes con feocromocitoma sospechado o identificado luego de una adecuada evaluación del riesgo/beneficio.<sup>2,16</sup>

## **Administración en Niños**

Se debe monitorear con cuidado el crecimiento y el desarrollo de infantes y niños que se encuentren en un tratamiento prolongado con corticosteroides.<sup>16</sup>

El crecimiento puede verse inhibido en los niños que reciben tratamiento con glucocorticoides a largo plazo, dividido en dosis diarias. La administración de tales regímenes debe reservarse para las indicaciones más serias.<sup>16</sup>

Los infantes y los niños que reciben tratamientos prolongados con corticosteroides tienen un riesgo especial de presentar presión intracraneal elevada.<sup>16</sup>

En niños, las dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis.<sup>16</sup>

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La hidrocortisona se metaboliza mediante la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 $\beta$ -HSD2) y la enzima (CYP) 3A4 del citocromo P450. La enzima CYP3A4 cataliza la hidroxilación 6 $\beta$  de los esteroides, la etapa metabólica esencial de Fase I tanto para los corticosteroides endógenos como sintéticos. Muchos otros compuestos también son sustratos de CYP3A4, y se ha demostrado que algunos de estos alteran el metabolismo de los glucocorticoides mediante la inducción (regulación por incremento) o la inhibición de la enzima CYP3A4.<sup>16</sup>

**INHIBIDORES DEL CYP3A4** – Pueden disminuir la depuración hepática y aumentar las concentraciones plasmáticas de hidrocortisona. Con el fin de evitar la toxicidad por esteroides, es posible que se deba disminuir la dosis de hidrocortisona en presencia de un inhibidor del CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina y jugo de pomelo).<sup>16</sup>

**INDUCTORES DEL CYP3A4** – Pueden aumentar la depuración hepática y disminuir las concentraciones plasmáticas de hidrocortisona. Con el fin de alcanzar la respuesta deseada, es posible que se deba aumentar la dosis de hidrocortisona en presencia de un inductor del CYP3A4 (p.ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína).<sup>16</sup>

**SUSTRATOS DEL CYP3A4** – La depuración hepática de hidrocortisona se puede ver afectada en presencia de otro sustrato de CYP3A4 y es necesario realizar los ajustes de posología correspondientes. Es posible que los eventos adversos asociados a la administración de algún medicamento por sí solo tengan más probabilidades de presentarse con la administración de forma simultánea.<sup>16</sup>

**EFFECTOS NO MEDIADOS POR EL CYP3A4** – En la Tabla 1 a continuación se describen otras interacciones y efectos que se pueden presentar con la administración de hidrocortisona.<sup>16</sup>

En la Tabla 1 se proporciona una lista y las descripciones de las interacciones medicamentosas o efectos más frecuentes y/o clínicamente importantes que se pueden presentar con la administración de hidrocortisona.<sup>16</sup>

**Tabla 1. Efectos/Interacciones Medicamentosas o con Sustancias Importantes que se Presentan con Hidrocortisona<sup>16</sup>**

| Tipo o Clase de Medicamento<br>- MEDICAMENTO o<br>SUSTANCIA | Interacción/Efecto  |
|---|---|
| Antibacteriano<br>- ISONIAZIDA                              | INHIBIDOR DEL CYP3A4  |
| Antibiótico, Antituberculoso<br>- RIFAMPINA                 | INDUCTOR DEL CYP3A4   |
| Anticoagulantes (administración oral)                       | El efecto de los corticosteroides sobre los anticoagulantes de administración oral es variable. Existen informes que evidencian tanto efectos de aumento como de disminución de los anticoagulantes cuando se administran en forma concurrente con los corticosteroides. Por lo tanto, los índices de coagulación se deben monitorear para mantener los efectos anticoagulantes deseados.   |
| Anticonvulsivantes<br>- CARBAMAZEPINA                       | INDUCTOR (y SUSTRATO) DEL CYP3A4  |
| Anticonvulsivantes<br>- FENOBARBITAL<br>- FENITOÍNA         | INDUCTORES DEL CYP3A4   |
| Anticolinérgicos<br>- BLOQUEADORES<br>NEUROMUSCULARES       | Los corticosteroides pueden influir sobre el efecto de los anticolinérgicos.<br>1) Se han informado miopatías agudas con la administración concomitante de dosis altas de corticosteroides y anticolinérgicos, tales como los medicamentos de bloqueo neuromuscular (consulte la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso, Efectos musculoesqueléticos, para obtener información adicional).<br>2) Se ha informado antagonismo contra los efectos de bloqueo neuromuscular de pancuronio y vecuronio en pacientes que reciben corticosteroides. Esta interacción es de esperar con todos los bloqueadores neuromusculares competitivos. |
| Anticolinesterásicos  | Los esteroides pueden disminuir los efectos de las anticolinesterasas en la miastenia gravis.   |
| Antidiabéticos  | Debido a que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en la sangre, es posible que se deba ajustar la posología de los agentes antidiabéticos.   |
| Antieméticos<br>- APREPITANT<br>- FOSAPREPITANT             | INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DEL CYP3A4  |
| Antifúngicos<br>- ITRACONAZOL<br>- KETOCONAZOL              | INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DEL CYP3A4  |
| Antivirales<br>- INHIBIDORES DE LA<br>PROTEASA DEL VIH      | INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DEL CYP3A4<br>1) Los inhibidores de la proteasa, tales como indinavir y ritonavir, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los corticosteroides.<br>2) Los corticosteroides pueden inducir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH, lo que resulta en concentraciones plasmáticas reducidas.  |
| Inhibidores de la aromatasa                                 | La supresión suprarrenal inducida por la aminoglutetimida puede   |

| <b>Tipo o Clase de Medicamento<br/>- MEDICAMENTO o<br/>SUSTANCIA</b>  | <b>Interacción/Efecto</b>  |
|---|--|
| - AMINOGLUTETIMIDA  | exacerbar los cambios endocrinos provocados por un tratamiento prolongado con glucocorticoides.  |
| Antagonistas del calcio<br>- DILTIAZEM                                | INHIBIDOR (y SUSTRATO) DEL CYP3A4  |
| Glucósidos cardiacos<br>- DIGOXINA                                    | La administración concurrente de corticosteroides con glucósidos cardiacos puede aumentar la posibilidad de sufrir arritmia o toxicidad digitálica relacionada con la hipopotasemia. En todos los pacientes que reciben alguna de estas combinaciones de terapia con medicamentos, las determinaciones de electrolitos séricos, particularmente los niveles potásicos, se deben monitorear con atención.   |
| Estrógenos (incluyendo anticonceptivos orales conteniendo estrógenos) | INHIBIDOR DEL CYP3A4 (y SUSTRATO)<br>Los estrógenos pueden potenciar los efectos de la hidrocortisona al aumentar la concentración de transcortina y, por lo tanto, disminuir la cantidad de hidrocortisona disponible para ser metabolizada. Es posible que sea necesario ajustar la dosis de hidrocortisona si se agregan o retiran estrógenos de un régimen de dosificación estable. <sup>20</sup>  |
| - ZUMO DE POMELO  | INHIBIDOR DEL CYP3A4   |
| Inmunosupresores<br>- CICLOSPORINA                                    | INHIBIDOR (y SUSTRATO) DEL CYP3A4<br>Se puede producir una actividad aumentada de la ciclosporina y los corticosteroides cuando ambos se administran de manera concurrente. Se han informado convulsiones con esta administración concurrente.   |
| Inmunosupresores<br>- CICLOFOSFAMIDA<br>- TACROLIMUS                  | SUSTRATOS DEL CYP3A4   |
| Antibacterianos macrólidos<br>- CLARITROMICINA<br>- ERITROMICINA      | INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DEL CYP3A4   |
| Antibacteriano macrólido<br>- TROLEANDOMICINA                         | INHIBIDOR DEL CYP3A4   |
| AINE<br>- ASPIRINA en dosis altas<br>(ácido acetilsalicílico)         | 1) Al administrar corticosteroides con AINEs puede existir un aumento en la incidencia de sangrado gastrointestinal y ulceración.<br>2) Los corticosteroides pueden aumentar la depuración de dosis altas de aspirina, lo que puede producir una disminución en los niveles séricos de salicilatos. La interrupción del tratamiento con corticosteroides puede producir un aumento en los niveles séricos de salicilatos, lo que puede provocar un aumento en el riesgo de toxicidad por salicilatos.  |
| Agentes reductores de potasio   | Se debe monitorear con atención a los pacientes cuando se administran corticosteroides en forma concomitante con agentes reductores de potasio (es decir, diuréticos), ya que se puede desarrollar hipopotasemia. Además, existe un aumento en el riesgo de hipopotasemia con la administración concurrente de corticosteroides junto con anfotericina B, xantinas o agonistas beta2. Se han informado casos en los que la administración concomitante de anfotericina B e hidrocortisona llevó a cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva. |

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Fertilidad**

En estudios en animales se ha observado un deterioro de la fertilidad causado por los corticosteroides (consulte la sección 5.3 Datos de Seguridad Preclínica).<sup>9, 16</sup>

### **Embarazo**

Algunos estudios en animales han demostrado que, cuando la madre recibe corticosteroides en dosis elevadas, incluida hidrocortisona, se pueden producir malformaciones fetales. Sin embargo, los corticosteroides no parecen provocar anomalías congénitas cuando se administran a mujeres embarazadas. Debido a que no se han realizado estudios adecuados de reproductividad en humanos con succinato sódico de hidrocortisona, este medicamento se debe administrar durante el embarazo solamente después de la realización de una evaluación cuidadosa de la relación riesgo/beneficio para la madre y el feto.<sup>16, 17, 18</sup>

Algunos corticosteroides cruzan fácilmente la placenta. En algunos estudios retrospectivos se encontró una incidencia mayor de pesos corporales bajos al nacer en infantes nacidos de madres que recibían corticosteroides. En humanos, el riesgo de nacer con un peso corporal bajo parece estar relacionado con la dosis y es posible que se pueda minimizar mediante la administración de dosis más bajas de corticosteroides. Los bebés nacidos de mujeres que han recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deberían permanecer bajo minuciosa observación y evaluación en busca de signos de insuficiencia adrenal.<sup>16</sup>

Los corticosteroides no tienen efectos conocidos en el parto.

Se han observado cataratas en infantes nacidos de madres tratadas con corticosteroides a largo plazo durante el embarazo.<sup>16</sup>

### **Lactancia**

Los corticosteroides se excretan en la leche materna.<sup>16</sup>

Este medicamento se debe administrar durante la lactancia solamente después de la realización de una evaluación cuidadosa de la relación riesgo/beneficio para la madre y el infante.<sup>16</sup>

## **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas**

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de los corticosteroides sobre la capacidad de conducir vehículos o usar máquinas. Las reacciones adversas, tales como síncope, vértigo y

convulsiones, se pueden presentar luego del uso de corticoides. Si los pacientes se vieran afectados, no deberían conducir o usar máquinas.

#### 4.8 Reacciones Adversas

*NOTA: las siguientes reacciones son habituales para todos los corticoides sistémicos. Su inclusión en esta lista no necesariamente indica que se haya observado el evento específico con esta formulación en particular.*

#### RAM y Frecuencias Numéricas Enumeradas Dentro de Cada SOC.<sup>19</sup>

| Clasificación por Órganos y Sistemas  | Término de RAM  | Frecuencia n/N (%) |
|---|---|--------------------|
| Infecciones e infestaciones   | Infección oportunista <sup>16</sup>   | Desconocida        |
|   | Infección <sup>16</sup>   | Desconocida        |
| Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos) | Sarcoma de Kaposi (se ha informado en pacientes que reciben terapia con corticosteroides)           | Desconocida        |
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático                              | Leucocitosis <sup>6,7</sup>   | Desconocida        |
| Trastornos del sistema inmune   | Hipersensibilidad al medicamento <sup>16</sup>  | Desconocida        |
|   | Reacción anafiláctica <sup>16</sup>   | Desconocida        |
|   | Reacción anafilactoide <sup>16</sup>  | Desconocida        |
| Trastornos del sistema endocrino  | Síndrome Cushingoide  | Desconocida        |
|   | Hipopituitarismo <sup>16</sup>  | Desconocida        |
|   | Síndrome de abstinencia de esteroides <sup>16</sup>   | Desconocida        |
| Trastornos del metabolismo y nutrición                                      | Acidosis metabólica <sup>16</sup>   | Desconocida        |
|   | Retención de sodio  | Desconocida        |
|   | Retención de líquidos   | Desconocida        |
|   | Alcalosis hipopotasémica  | Desconocida        |
|   | Dislipidemia <sup>16</sup>  | Desconocida        |
|   | Deterioro de la tolerancia a la glucosa   | Desconocida        |
|   | Aumento de la necesidad de insulina (o agentes hipoglucemiantes orales en diabéticos) <sup>16</sup> | Desconocida        |
|   | Lipomatosis <sup>16</sup>   | Desconocida        |
|   | Aumento del apetito (que puede llevar a un aumento de peso) <sup>16</sup>                           | Desconocida        |

| <b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>         | <b>Término de RAM</b>   | <b>Frecuencia n/N (%)</b> |
|---|---|---------------------------|
| Trastornos psiquiátricos                            | Trastornos afectivos (incluidos depresión, ánimo eufórico, labilidad afectiva, dependencia al medicamento, tendencias suicidas) <sup>16</sup> | Desconocida               |
|   | Trastornos psicóticos (incluidos manía, delirio, alucinaciones y esquizofrenia) <sup>16</sup>   | Desconocida               |
|   | Trastornos mentales <sup>16</sup>   | Desconocida               |
|   | Cambios de personalidad <sup>16</sup>   | Desconocida               |
|   | Estado de confusión <sup>16</sup>   | Desconocida               |
|   | Ansiedad <sup>16</sup>  | Desconocida               |
|   | Cambios de ánimo <sup>16</sup>  | Desconocida               |
|   | Comportamiento anormal <sup>16</sup>  | Desconocida               |
|   | Insomnio <sup>16</sup>  | Desconocida               |
|   | Irritabilidad <sup>16</sup>   | Desconocida               |
| Trastornos del sistema nervioso                     | Lipomatosis epidural <sup>8, 16</sup>   | Desconocida               |
|   | Aumento de la presión intracraneal  | Desconocida               |
|   | Hipertensión intracraneal benigna   | Desconocida               |
|   | Convulsiones <sup>16</sup>  | Desconocida               |
|   | Amnesia <sup>16</sup>   | Desconocida               |
|   | Trastornos cognitivos <sup>16</sup>   | Desconocida               |
|   | Mareos <sup>16</sup>  | Desconocida               |
| Trastornos del ojo                                  | Coriorretinopatía serosa central <sup>8, 16</sup>   | Desconocida               |
|   | Cataratas <sup>16</sup>   | Desconocida               |
|   | Glaucoma <sup>16</sup>  | Desconocida               |
|   | Exoftalmía  | Desconocida               |
| Trastornos del oído y el laberinto                  | Vértigo <sup>16</sup>   | Desconocida               |
| Trastornos cardíacos                                | Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles)   | Desconocida               |
| Trastornos vasculares                               | Trombosis <sup>11</sup>   | Desconocida               |
|   | Hipertensión  | Desconocida               |
|   | Hipotensión <sup>16</sup>   | Desconocida               |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Embolismo pulmonar <sup>11</sup>  | Desconocida               |
|   | Síndrome de jadeo   | Desconocida               |
|   | Hipo <sup>16</sup>  | Desconocida               |
| Trastornos gastrointestinales                       | Úlcera péptica (con posible perforación y   | Desconocida               |



| Clasificación por Órganos y Sistemas                  | Término de RAM                                     | Frecuencia n/N (%) |
|---|--|--------------------|
|   | hemorragia <sup>16</sup>                           |                    |
|   | Perforación intestinal <sup>16</sup>               | Desconocida        |
|   | Hemorragia gástrica                                | Desconocida        |
|   | Pancreatitis                                       | Desconocida        |
|   | Esofagitis   | Desconocida        |
|   | Distensión abdominal <sup>16</sup>                 | Desconocida        |
|   | Dolor abdominal <sup>16</sup>                      | Desconocida        |
|   | Diarrea <sup>16</sup>                              | Desconocida        |
|   | Dispepsia <sup>16</sup>                            | Desconocida        |
|   | Náuseas <sup>16</sup>                              | Desconocida        |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo          | Angioedema <sup>16</sup>                           | Desconocida        |
|   | Hirsutismo <sup>16</sup>                           | Desconocida        |
|   | Petequias  | Desconocida        |
|   | Equimosis  | Desconocida        |
|   | Atrofia de la piel                                 | Desconocida        |
|   | Eritema <sup>16</sup>                              | Desconocida        |
|   | Hiperhidrosis <sup>16</sup>                        | Desconocida        |
|   | Estrías cutáneas <sup>16</sup>                     | Desconocida        |
|   | Erupción <sup>16</sup>                             | Desconocida        |
|   | Prurito <sup>16</sup>                              | Desconocida        |
|   | Urticaria <sup>16</sup>                            | Desconocida        |
|   | Acné <sup>16</sup>                                 | Desconocida        |
|   | Hipopigmentación de la piel <sup>16</sup>          | Desconocida        |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Debilidad muscular                                 | Desconocida        |
|   | Mialgia <sup>16</sup>                              | Desconocida        |
|   | Miopatía <sup>16</sup>                             | Desconocida        |
|   | Atrofia muscular <sup>16</sup>                     | Desconocida        |
|   | Osteoporosis <sup>16</sup>                         | Desconocida        |
|   | Osteonecrosis                                      | Desconocida        |
|   | Fractura patológica                                | Desconocida        |
|   | Artropatía neuropática <sup>16</sup>               | Desconocida        |
|   | Artralgia <sup>16</sup>                            | Desconocida        |
|   | Retraso del crecimiento                            | Desconocida        |
| Trastornos del sistema reproductor y las mamas        | Irregularidades en la menstruación                 | Desconocida        |
| Trastornos generales y del lugar de administración    | Problemas de cicatrización                         | Desconocida        |
|   | Edema periférico <sup>16</sup>                     | Desconocida        |
|   | Fatiga <sup>16</sup>                               | Desconocida        |
|   | Malestar general <sup>16</sup>                     | Desconocida        |
| Pruebas complementarias                               | Reacción en el lugar de la inyección <sup>16</sup> | Desconocida        |
|   | Aumento de la presión intraocular                  | Desconocida        |
|   | Disminución de la tolerancia a los carbohidratos   | Desconocida        |

| Clasificación por Órganos y Sistemas                        | Término de RAM  | Frecuencia n/N (%) |
|---|---|--------------------|
|   | Disminución del potasio en sangre                                 | Desconocida        |
|   | Aumento del calcio en la orina                                    | Desconocida        |
|   | Aumento de alanina aminotransferasa                               | Desconocida        |
|   | Aumento de aspartato de aminotransferasa                          | Desconocida        |
|   | Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea                        | Desconocida        |
|   | Aumento de la urea en sangre <sup>16</sup>                        | Desconocida        |
|   | Supresión de las reacciones a las pruebas cutáneas <sup>*16</sup> | Desconocida        |
| Lesiones, envenenamiento o complicaciones del procedimiento | Fractura por compresión de la columna vertebral                   | Desconocida        |
|   | Ruptura de tendón <sup>16</sup>                                   | Desconocida        |
| * No corresponde a un Término Preferente de MedDRA          |   |                    |

#### 4.9 Sobredosis

No existe síndrome clínico de sobredosis aguda con corticosteroides. En caso de sobredosis, no hay un antídoto disponible; el tratamiento es de respaldo y sintomático.<sup>16</sup>

La hidrocortisona es dializable.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Los glucocorticoides, que se presentan de manera natural en el cuerpo y los sintéticos, son esteroides adrenocorticales.<sup>16</sup>

Los glucocorticoides que se presentan de manera natural (hidrocortisona y cortisona), que también cuentan con propiedades de retención de sal, se utilizan en la terapia de reemplazo para los estados de carencia adrenocortical. Sus análogos sintéticos se utilizan principalmente por sus efectos antiinflamatorios en los trastornos de muchos sistemas de órganos.<sup>16</sup>

El succinato sódico de hidrocortisona tiene las mismas propiedades metabólicas y antiinflamatorias que la hidrocortisona. Cuando se administran por vía parenteral y en cantidades equimolares, los dos compuestos presentan una actividad biológica equivalente. El éster de succinato sódico altamente hidrosoluble de hidrocortisona permite la

administración intravenosa inmediata de altas dosis de hidrocortisona en un volumen pequeño de diluyente y es especialmente útil en los casos en que se necesiten niveles altos de hidrocortisona en sangre rápidamente. Después de la inyección intravenosa de succinato sódico de hidrocortisona los efectos demostrables se hacen evidentes en el plazo de una hora y persisten durante un período variable.<sup>16</sup>

La potencia relativa de succinato sódico de metilprednisolona y succinato sódico de hidrocortisona, como indica la depresión del recuento de eosinófilos, después de la administración intravenosa, es de cinco a uno. Esto es coherente con la potencia oral relativa de metilprednisolona e hidrocortisona.<sup>16</sup>

## 5.2. Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética de hidrocortisona en sujetos masculinos sanos demostró una cinética no lineal cuando se administró una dosis intravenosa única de succinato sódico de hidrocortisona más alta que 20 mg; los parámetros de farmacocinética hidrocortisona correspondientes se presentan en la Tabla 2.<sup>16</sup>

**Tabla 2. Parámetros Farmacocinéticos Medios (DE) de Hidrocortisona Después de Dosis Intravenosas Únicas<sup>16</sup>**

| Dosis (mg)   | Adultos de Sexo Masculino Sanos (21-29 Años; N = 6) |            |            |            |
|--|---|------------|------------|------------|
|  | 5   | 10         | 20         | 40         |
| Exposición total ( $ABC_{0-\infty}$ ; ng·h/mL)                   | 410 (80)  | 790 (100)  | 1480 (310) | 2290 (260) |
| Depuración (CL; mL/min/m <sup>2</sup> )                          | 209 (42)  | 218 (23)   | 239 (44)   | 294 (34)   |
| Volumen de distribución en estado de equilibrio ( $V_{dss}$ ; L) | 20,7 (7,3)  | 20,8 (4,3) | 26,0 (4,1) | 37,5 (5,8) |
| Vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ; h)                       | 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

Después de la administración de dosis intravenosas únicas de 5, 10, 20 y 40 mg de succinato sódico de hidrocortisona en sujetos masculinos sanos, los valores máximos medios obtenidos a los 10 minutos después de la dosificación fueron de 312, 573, 1095 y 1854 ng/mL, respectivamente. El succinato sódico de hidrocortisona se absorbe rápidamente cuando se administra por vía intramuscular.<sup>16</sup>

### Distribución

La hidrocortisona se distribuye ampliamente hacia los tejidos, cruza la barrera hematoencefálica y se secreta en la leche materna. El volumen de distribución en estado de equilibrio para la hidrocortisona osciló aproximadamente entre 20 y 40 L (Tabla 2). La hidrocortisona se une a la glucoproteína transportadora (es decir, la globulina de unión a corticosteroides) y a la albúmina. La unión proteínica plasmática de hidrocortisona en humanos es de aproximadamente un 92%.<sup>16</sup>

### Metabolismo

La hidrocortisona (es decir, cortisol) se metaboliza mediante  $11\beta$ -HSD2 en cortisona, y adicionalmente en dihidrocortisona y tetrahidrocortisona. Otros metabolitos incluyen dihidrocortisol,  $5\alpha$ -dihidrocortisol, tetrahidrocortisol y  $5\alpha$ -tetrahidrocortisol. La cortisona se puede convertir en cortisol a través de la  $11\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 ( $11\beta$ -HSD1).<sup>16</sup>

La hidrocortisona se metaboliza también mediante el CYP3A4 en  $6\beta$ -hidroxicortisol ( $6\beta$ -OHF), y  $6\beta$ -OHF varía entre el 2,8% hasta el 31,7% de los metabolitos totales producidos, lo que demuestra una gran variabilidad interindividual.<sup>16</sup>

### Excreción

La excreción de la dosis administrada se completa casi 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 después de la inyección intravenosa.<sup>16</sup>

## **5.3. Datos de Seguridad Preclínica**

### Carcinogénesis:

La hidrocortisona no aumentó la incidencia de tumores en ratas hembra y macho durante un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración.<sup>17</sup>

### Mutagénesis:

Los corticosteroides, una clase de hormonas esteroides que incluye a la hidrocortisona, siempre arrojan resultados negativos en los ensayos de mutagenicidad bacteriana. La hidrocortisona y la dexametasona indujeron aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos *in vitro* y en ratones *in vivo*. Sin embargo, la relevancia biológica de estos hallazgos no está clara, ya que la hidrocortisona no aumentó la incidencia de tumores en ratas macho y hembra durante un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración. La fludrocortisona ( $9\alpha$ -fluorohidrocortisona, de estructura similar a hidrocortisona) resultó negativa en el ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos.<sup>17</sup>

### Toxicidad reproductiva:

En casos en que se ha administrado corticosteroides a ratas, se ha observado que estos reducen la fertilidad.<sup>9,17</sup>

Se ha administrado dosis de corticosterona de 0, 10 y 25 mg/kg/día a ratas macho mediante inyección subcutánea una vez al día durante 6 semanas, luego se aparearon con hembras que no recibieron tratamiento. La dosis alta se redujo a 20 mg/kg/día después del Día 15. Se observó una disminución de los tapones copulatorios, lo que pudo ser secundario a los

pesos disminuidos de los órganos accesorios. Se redujo el número de implantaciones y fetos vivos.<sup>17</sup>

Los corticosteroides han demostrado ser teratógenos en muchas especies cuando se administran en dosis equivalentes a la dosis humana. En estudios de reproducción en animales, los glucocorticoides han demostrado aumentar la incidencia de malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas), letalidad embriofetal (p. ej., aumento de las resorpciones) y retraso del crecimiento intrauterino. Con la hidrocortisona, el paladar hendido se observó cuando se administró a ratones y hámsteres hembra preñadas durante la organogénesis.<sup>17, 18</sup>

## **6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

**Solu-Cortef® Liofilizado para Solución Inyectable 100 mg**  
Fosfato disódico seco, Fosfato monosódico monohidrato, c.s.

**Solu-Cortef® Liofilizado para Solución Inyectable 500 mg**  
Fosfato de sodio seco, Bifosfato de sodio anhidro, Hidróxido de sodio, c.s.

### **6.2 Incompatibilidades**

Ninguna conocida.

### **6.3 Periodo de Eficacia**

**Solu-Cortef® Liofilizado para Solución Inyectable 100 mg:** 60 meses  
**Solu-Cortef® Liofilizado para Solución Inyectable 500 mg:** 60 meses

### **6.4 Condiciones de Almacenamiento**

Almacenar a no más de 25°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

**Solu-Cortef® Liofilizado para Solución Inyectable 100 mg:**

Estuche de cartulina impreso con un frasco ampolla de vidrio tipo I etiquetado, con tapa de goma y sello de seguridad.

**Solu-Cortef® Liofilizado para Solución Inyectable 500 mg:**

Estuche de cartulina impreso con un frasco ampolla de vidrio tipo I etiquetado, con tapa de goma y sello de seguridad.

### **6.6 Instrucciones para su uso y manejo**

Proteja de la luz. Utilice la solución solamente si es transparente. Las soluciones sin utilizar deben desecharse después de 3 días.

**Solu-Cortef® Liofilizado para Solución Inyectable 100 mg**

Solución simple de 100 mg para inyección intravenosa o intramuscular.

Prepare la solución mediante la adición en forma aséptica de **no más de 2 mL** de Agua Bidestilada o Cloruro de Sodio para inyección, al contenido del vial. Agite y asegure una completa disolución.

Para infusión intravenosa, primero prepare la solución agregando **no más de 2 mL** de Agua Bacteriostática para inyección al vial. Asegurar su completa disolución. Esta solución posteriormente puede adicionarse a una cantidad de 100 a 1000 mL de lo siguiente: dextrosa al 5% en agua (o solución salina isotónica o dextrosa al 5% en solución salina isotónica si el paciente no está bajo restricción de sodio).

**Solu-Cortef® Liofilizado para Solución Inyectable 500 mg**

Solución simple de 500 mg para inyección intravenosa o intramuscular.

Prepare la solución mediante la adición en forma aséptica de **no más de 4 mL** de Agua Bidestilada o Cloruro de Sodio para inyección, al contenido del vial. Agite y asegure una completa disolución.

Para infusión intravenosa, primero prepare la solución agregando **no más de 4 mL** de Agua Bacteriostática para inyección al vial. Asegurar su completa disolución. Esta solución posteriormente puede adicionarse a una cantidad de 500 a 1000 mL de lo siguiente: dextrosa al 5% (o solución salina isotónica o dextrosa al 5% en solución salina isotónica si el paciente no está bajo restricción de sodio).

**Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 11.0**

**Para mayor información, se puede contactar con:**

**Pfizer Chile S.A.**

**Departamento Médico**

**Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.**

**Teléfono: 2-22412035**

## 7. REFERENCIAS

1. Fekety R. Infections associated with corticosteroids and immunosuppressive therapy. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company 1992:1050-1051.
2. Pfizer Inc. Corticosteroid Clinical Overview to Support Core Data Sheet Revisions for addition of Pheochromocytoma Warning July 2013.
3. Pfizer Inc. Clinical Overview to Support Core Data Sheet Revisions (addition of Epidural Lipomatosis, Central serous retinopathy warning and ADR) July 2013
4. Pfizer Inc. Clinical Overview ADR Frequency Table for CDS (Triamcinolone, Diflorasone, Hydrocortisone, Prednisolone) July 2013
5. Pfizer Inc. Clinical Overview ADR Frequency Table for CDS (Triamcinolone, Diflorasone, Hydrocortisone, Prednisolone) July 2013.
6. Pfizer Inc. Corticosteroids Clinical Overview to support the addition of Leukocytosis under section 4.8 of the Core Data Sheet, March 2014.
7. Pfizer Inc. triamcinolone, diflorasone, hydrocortisone, and prednisolone Clinical Overview to support the addition of adverse drug reaction frequency for corticosteroids core data sheets, March 2014.
8. Pfizer Inc. Clinical Overview to support the addition of Epidural Lipomatosis and Central Serous Chorioretinopathy under section 4.8 of the core data sheet, April 2014.
9. Pfizer Inc. Corticosteroids Clinical Overview to support the addition of a warning on the use of corticosteroids in traumatic brain injury under section 4.4, update Fertility information in sections 4.6 and 5.3, and removal of short-term statement in section 5.3 of the core data sheet, April 2014
10. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticoids. *Rev Infect Dis* 1989;11(6):954-963.
11. Pfizer Inc. Corticosteroids Clinical Overview to support the addition of thrombosis including venous thromboembolism under Section 4.4 and thrombosis and pulmonary embolism to section 4.8 of the Hydrocortisone sodium succinate and methylprednisolone (acetate, acetate with lidocaine, sodium succinate, and tablets) Core Data Sheets, September 2014.

12. Pfizer Inc. Corticosteroids Clinical Overview to Support the Modification of a Warning on the use of High Doses of Corticosteroids in the Treatment of Traumatic Brain Injury under Section 4.4 of the Core Data Sheets, September 2014.
13. CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10,008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomized placebo-controlled trial. *The Lancet* 2004; 364: 1321-1328.
14. Sauerland S, Maegele M. A CRASH landing in severe head injury. *The Lancet* 2004; 364: 1291-1292.
15. 2.5 Clinical Overview Benzyl Alcohol Excipient Warning Update to Support Multiple Product CDSs, October 2015.
16. 2.5 Clinical Overview to support updates to the Core Data Sheet, November 2016.
17. Hydrocortisone Module 2.4. Nonclinical Overview (to support CDS update).
18. Methylprednisolone Module 2.4. Nonclinical Overview (to support CDS update).
19. 2.5 Clinical Overview for triamcinolone, diflorasone, hydrocortisone, and prednisolone to support the addition of adverse drug reaction frequency for corticosteroids Core Data Sheets, November 2016.
20. 2.5 Clinical Overview, to support updates to section 4.5 interaction with other medicinal products and other forms of interaction of the Core Data Sheet, October 2017.