

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidrocortisona Pharmis 100 mg Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de hidrocortisona (equivalente a 133,7 mg de hidrocortisona succinato sódico).

El disolvente es una ampolla conteniendo 2 ml de agua para preparaciones inyectables.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial contiene 9,36 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable/perfusión.

Un vial conteniendo polvo liofilizado blanco y una ampolla que contiene agua para inyectables estéril.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hidrocortisona Pharmis está indicada para cualquier enfermedad en la que se requiere un rápido e intenso efecto de los corticoesteroides, tales como:

1. Trastornos endocrinos
Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria
2. Enfermedades del colágeno
Lupus eritematoso sistémico
3. Enfermedades dermatológicas
Eritema multiforme severo (Síndrome de Stevens-Johnson)
4. Estado alérgico
Asma bronquial, reacciones anafilácticas

5. Urgencias médicas

La hidrocortisona está indicada en el tratamiento del shock secundario a insuficiencia adrenocortical o shock que no responde a la terapia convencional cuando puede haber insuficiencia adrenocortical.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis generalmente varía de 100 mg a 500 mg según la gravedad de la afección, administrada mediante inyección intravenosa durante un período de uno a diez minutos. Esta dosis puede repetirse a intervalos de 2, 4 o 6 horas según lo indique la respuesta y el estado clínico del paciente.

Los requerimientos de dosificación son variables y deben individualizarse en función de la enfermedad a tratar, su gravedad y la respuesta del paciente durante toda la duración del tratamiento. Se debe tomar una decisión del beneficio/riesgo en cada caso individual de manera continua.

Se debe determinar la dosis de mantenimiento adecuada disminuyendo la dosis inicial del fármaco en pequeños decrementos en intervalos de tiempo apropiados hasta que se alcance la dosis más baja, que mantendrá una respuesta clínica adecuada.

En general, el tratamiento con dosis altas de corticosteroides debe continuarse solo hasta que la condición del paciente se haya estabilizado, generalmente no más allá de las 48 a 72 horas. Si la terapia con hidrocortisona se debe continuar más allá de las 48 a 72 horas, puede ocurrir hipernatremia, por lo tanto, puede ser preferible reemplazar la hidrocortisona con un corticosteroide como el succinato de sodio de metilprednisolona, ya que este produce poca o ninguna retención de sodio.

Si después de un tratamiento a largo plazo se va a suspender el fármaco, debe retirarse gradualmente en lugar de bruscamente (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis eficaz más baja durante el período mínimo (ver sección 4.4).

El tratamiento con corticosteroides es un complemento y no un reemplazo del tratamiento convencional.

En pacientes con enfermedad hepática, puede haber un aumento del efecto (ver sección 4.4) y se puede considerar una dosis reducida.

Población pediátrica: La dosis debe reducirse para lactantes y niños, pero debe regirse más por la gravedad de la afección y la respuesta del paciente que por la edad o el tamaño. La dosis no debe ser inferior a 25 mg al día (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada: Hidrocortisona Pharmis se usa principalmente en condiciones agudas a corto plazo. Cuando se usa de acuerdo con las instrucciones, no hay información que sugiera que debe haber un cambio en la dosis de las personas de edad avanzada. Sin embargo, el tratamiento de pacientes de edad avanzada, especialmente si es a largo plazo, debe planificarse teniendo en cuenta las consecuencias más graves de los efectos secundarios comunes de los corticosteroides en este grupo de edad y se requiere que haya una estrecha supervisión clínica (ver sección 4.4).

Forma de administración

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

No se recomienda el uso de este medicamento por vía intratecal.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del producto antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Pacientes que tienen hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pacientes que tienen una infección sistémica a menos que se emplee una terapia antiinfecciosa específica.
- Para uso por vía intratecal, excepto como parte de ciertos regímenes quimioterapéuticos (no se deben usar diluyentes que contengan alcohol bencílico).
- Para uso por vía epidural.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales:

1. El fabricante proporciona un folleto de información para el paciente junto al envase.
2. Los efectos indeseables pueden minimizarse utilizando la dosis efectiva más baja durante un período de tiempo mínimo. Se requiere una revisión frecuente del paciente para ajustar adecuadamente la dosis frente a la actividad de la enfermedad (ver sección 4.2).
3. La atrofia de la corteza suprarrenal se desarrolla durante el tratamiento prolongado y puede persistir durante meses después de suspender el tratamiento. Por lo tanto, la retirada de los corticosteroides después de un tratamiento prolongado debe ser siempre gradual para evitar la exacerbación aguda de la enfermedad, la insuficiencia suprarrenal aguda o la poliarteritis, reduciéndose gradualmente durante semanas o meses según la dosis y la duración del tratamiento. Durante un tratamiento prolongado, cualquier enfermedad intercurrente, traumatismo, anestesia o procedimiento quirúrgico requerirá un aumento temporal de la dosis; si se suspendieron los corticosteroides después de una terapia prolongada, es posible que sea necesario reintroducirlos temporalmente.
4. Dado que la secreción de mineralocorticoides puede verse afectada, se debe administrar sal y/o un mineralocorticoide al mismo tiempo.
5. Pueden ocurrir reacciones alérgicas. Debido a que se han producido casos raros de reacciones cutáneas y reacciones anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia con corticosteroides por vía parenteral, se deben tomar las medidas de precaución adecuadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a medicamentos.
6. Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a las infecciones: los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. La supresión de la respuesta inflamatoria y la función inmunitaria aumenta la susceptibilidad a las infecciones fúngicas, virales y bacterianas, así como su gravedad. La presentación clínica a menudo puede ser atípica y puede alcanzar una etapa avanzada antes de ser reconocida.
7. La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Las vacunas muertas o inactivadas pueden administrarse a pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida. Los procedimientos de inmunización indicados pueden realizarse en pacientes que reciben dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.
8. Las personas que toman medicamentos supresores del sistema inmunitario son más susceptibles a las infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más grave o incluso fatal en niños o adultos no inmunes que toman corticosteroides. La varicela es motivo de grave preocupación, ya que esta enfermedad normalmente menor puede ser mortal en pacientes

inmunodeprimidos. Se debe advertir a los pacientes (o padres de niños) sin un historial definido de varicela que eviten el contacto personal cercano con la varicela o el herpes zoster y, si se exponen, deben buscar atención médica urgente. Los pacientes expuestos no inmunes que reciben corticosteroides sistémicos o que los han usado en los 3 meses anteriores necesitan inmunización pasiva con inmunoglobina contra varicela/zóster (IGVZ); esto debe administrarse dentro de los 10 días posteriores a la exposición a la varicela. Si se confirma un diagnóstico de varicela, la enfermedad necesita un tratamiento urgente y con atención especializada. Los corticosteroides no se deben suspender y es posible que sea necesario aumentar la dosis.

9. Efectos psiquiátricos: Se debe advertir a los pacientes y/o cuidadores que pueden producirse reacciones adversas psiquiátricas potencialmente graves con los esteroides sistémicos (ver sección 4.8). Los síntomas suelen aparecer a los pocos días o semanas de comenzar el tratamiento. Los riesgos pueden ser mayores con dosis altas/exposición sistémica (ver sección 4.5), aunque los niveles de dosis no permiten predecir el inicio, tipo, gravedad o duración de las reacciones. La mayoría de las reacciones se recuperan después de la reducción de la dosis o la suspensión, aunque puede ser necesario un tratamiento específico. Se debe animar a los pacientes/cuidadores a consultar a un médico si desarrollan síntomas psicológicos preocupantes, especialmente si se sospecha de un estado de ánimo depresivo o de ideación suicida. Los pacientes/cuidadores deben estar alertas a los posibles trastornos psiquiátricos que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la reducción/retirada de la dosis de esteroides sistémicos, aunque tales reacciones se han informado con poca frecuencia.

Se requiere especial cuidado al considerar el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con antecedentes existentes o antecedentes de trastornos afectivos graves en ellos mismos o en sus familiares de primer grado. Estos incluirían enfermedad depresiva o trastorno bipolar y psicosis previa por esteroides.

10. El uso de corticosteroides en la tuberculosis activa debe restringirse a aquellos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los que el corticosteroide se utiliza para el manejo de la enfermedad junto con un régimen antituberculoso adecuado. Si los corticosteroides están indicados en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina, es necesaria una estrecha observación ya que puede ocurrir una reactivación de la enfermedad. Durante el tratamiento prolongado con corticosteroides, estos pacientes deben recibir quimioprofilaxis.

11. Se debe tener cuidado con los pacientes que reciben fármacos cardioactivos como la digoxina debido a la alteración electrolítica/pérdida de potasio inducida por esteroides (ver sección 4.8).

12. La inyección intramuscular debe evitar el área del deltoides debido a la posibilidad de atrofia tisular.

13. Se han notificado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, se requiere un seguimiento adecuado. La hidrocortisona puede tener un efecto aumentado en pacientes con enfermedad hepática ya que el metabolismo y la eliminación de la hidrocortisona disminuyen significativamente en estos pacientes (ver sección 4.2).

14. Se han informado crisis de feocromocitoma, que pueden ser fatales, después de la administración de corticosteroides sistémicos. Los corticosteroides solo deben administrarse a pacientes con sospecha de feocromocitoma o feocromocitoma identificado después de un beneficio/riesgo apropiado.

15. Efectos oculares: se pueden informar alteraciones visuales con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otros trastornos visuales, se debe considerar la remisión del paciente a un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés), que ha sido informada después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. La coriorretinopatía serosa central puede provocar un desprendimiento de retina. Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con herpes simple ocular por temor a la perforación de la córnea. El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos o aumento de la presión intraocular, lo que puede

provocar glaucoma con posible daño de los nervios ópticos. El establecimiento de infecciones fúngicas y virales secundarias del ojo también puede aumentar en pacientes que reciben glucocorticoides.

16. Se han informado de eventos médicos graves en asociación con las vías de administración intratecal/epidural. Ha habido informes de lipomatosis epidural en pacientes que toman corticosteroides, generalmente con el uso a largo plazo en dosis altas.

17. Los corticosteroides sistémicos no están indicados y, por lo tanto, no deben usarse para tratar lesiones cerebrales traumáticas: un estudio multicéntrico reveló una mayor mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en pacientes a los que se les administró succinato sódico de metilprednisolona en comparación con placebo. No se ha establecido una asociación causal con el tratamiento de succinato sódico de metilprednisolona.

18. Se ha notificado la aparición de trombosis, incluido el tromboembolismo venoso, con los corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes que tienen o pueden estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.

19. El papel de los corticosteroides en el shock séptico ha sido controvertido, y los primeros estudios informaron efectos tanto beneficiosos como perjudiciales. Más recientemente, se ha sugerido que un suplemento de corticosteroides son beneficiosos en pacientes con shock séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su uso rutinario en shock séptico. Una revisión sistemática de dosis altas de corticosteroides de corta duración no apoyó su uso. Sin embargo, los metanálisis y una revisión sugieren que ciclos más prolongados (5 a 11 días) de corticosteroides en dosis bajas podrían reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con shock séptico dependiente de vasopresores.

20. Efectos endocrinos: En pacientes en tratamiento con corticosteroides sometidos a un estrés inusual, está indicado aumentar la dosis de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación de estrés. Las dosis farmacológicas de corticosteroides administradas durante períodos prolongados pueden provocar supresión hipotálamo-pituitaria-suprarrenal (HPA) (insuficiencia adrenocortical secundaria). El grado y duración de la insuficiencia adrenocortical producida es variable entre pacientes y depende de la dosis, frecuencia, tiempo de administración y duración de la terapia con glucocorticoides. Además, puede ocurrir insuficiencia suprarrenal aguda que conduzca a un desenlace fatal si los glucocorticoides se suspenden abruptamente. Por lo tanto, la insuficiencia corticosuprarrenal secundaria inducida por fármacos puede minimizarse mediante la reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de suspender el tratamiento; por lo tanto, ante cualquier situación de estrés que se presente durante ese período, se deberá restituir la terapia hormonal. Un "síndrome de abstinencia" de esteroides, aparentemente no relacionado con la insuficiencia adrenocortical, también puede ocurrir después de la interrupción abrupta de los glucocorticoides.

Este síndrome incluye síntomas como: anorexia, náuseas, vómitos, letargo, dolor de cabeza, fiebre, dolor en las articulaciones, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Se cree que estos efectos son debido al cambio repentino en la concentración de glucocorticoides más que a niveles bajos de corticosteroides. Debido a que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, se deben evitar los glucocorticoides en pacientes con enfermedad de Cushing. Hay un efecto aumentado de los corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo.

21. Efectos cardíacos: los efectos adversos de los glucocorticoides en el sistema cardiovascular, como la dislipidemia y la hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados con factores de riesgo cardiovascular existentes a efectos cardiovasculares adicionales, si se usan dosis altas y tratamientos prolongados. En consecuencia, los corticosteroides deben emplearse juiciosamente en tales pacientes y debe prestarse atención a cualquier modificación del riesgo y se hará monitorización cardíaca adicional si es necesario. La terapia con dosis bajas puede reducir la incidencia de complicaciones en el tratamiento con corticosteroides. Los corticosteroides sistémicos deben usarse con precaución, y solo si es estrictamente necesario, en casos de insuficiencia cardíaca congestiva.

22. Otros: dado que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides dependen de la dosis y la duración del tratamiento, se debe tomar una decisión del beneficio/riesgo en cada caso individual en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento, ya se tenga que usar una terapia diaria o intermitente.

Se debe usar la dosis más baja posible de corticosteroides para controlar la afección bajo tratamiento y, cuando sea posible reducir la dosis, la reducción debe ser gradual.

Se espera que el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A, incluidos los productos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de efectos secundarios sistémicos. Se debe evitar la combinación a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos secundarios de los corticosteroides sistémicos, en cuyo caso se debe controlar a los pacientes para detectar efectos secundarios de los corticosteroides sistémicos (ver sección 4.5).

La aspirina y los agentes antiinflamatorios no esteroideos deben usarse con precaución junto con corticosteroides (ver sección 4.5).

23. Se ha notificado la aparición de sarcoma de Kaposi en pacientes que reciben tratamiento con corticosteroides. La interrupción de los corticosteroides puede resultar en una remisión clínica.

24. Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos.

25. Altas dosis de corticoides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe un acuerdo universal sobre si los corticosteroides *per se* son responsables de las úlceras pépticas encontradas durante el tratamiento; sin embargo, el tratamiento con glucocorticoides puede enmascarar los síntomas de la úlcera péptica, de modo que la perforación o la hemorragia pueden ocurrir sin dolor significativo. El tratamiento con glucocorticoides puede enmascarar peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales como perforación, obstrucción o pancreatitis. En combinación con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aumenta el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales.

La hidrocortisona puede causar elevación de la presión arterial, retención de sal y agua y aumento de la excreción de potasio. Puede ser necesaria la restricción de sal en la dieta y la suplementación con potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Uso en deportistas

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

Precauciones: Se requiere especial cuidado al considerar el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con las siguientes condiciones y es necesario un control frecuente del paciente.

1. La osteoporosis generalmente se asocia con el uso a largo plazo y grandes dosis de glucocorticoides. Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con osteoporosis (las mujeres posmenopáusicas están particularmente en riesgo).

2. Hipertensión.

3. Antecedentes existentes o previos de trastornos afectivos graves (especialmente psicosis esteroidea previa).

4. Los corticosteroides, incluida la hidrocortisona, pueden aumentar la glucosa en sangre, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a la diabetes mellitus (o antecedentes familiares de diabetes) a quienes reciben un tratamiento prolongado con corticosteroides.

5. Antecedentes de tuberculosis.

6. Glaucoma (o antecedentes familiares de glaucoma).
7. Miopatía previa inducida por corticosteroides.
8. Insuficiencia hepática o cirrosis.
9. Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.
10. Epilepsia.
11. Ulceración péptica.
12. Anastomosis intestinales frescas.
13. Predisposición a la tromboflebitis.
14. Abscesos u otras infecciones piógenas.
15. Colitis ulcerosa.
16. Diverticulitis.
17. Miastenia gravis.
18. Enfermedades exantemáticas.

Población pediátrica: Los corticosteroides provocan un retraso del crecimiento en la infancia, la niñez y la adolescencia que puede ser irreversible. El tratamiento debe limitarse a la dosis mínima durante el menor tiempo posible. Se debe observar cuidadosamente el crecimiento y desarrollo de los lactantes y niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides. El crecimiento puede verse suprimido en niños que reciben tratamiento prolongado con glucocorticoides en dosis divididas al día. El uso de dicho régimen debe restringirse a las indicaciones más graves. Los lactantes y los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides corren un riesgo especial de aumento de la presión intracraneal. Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños. Se notificó miocardiopatía hipertrófica después de la administración de hidrocortisona a bebés prematuros, por lo que se debe realizar una evaluación diagnóstica adecuada y un control de la función y la estructura cardíaca.

Pacientes de edad avanzada: Los efectos adversos comunes de los corticosteroides sistémicos pueden estar asociados con consecuencias más graves en personas mayores, especialmente osteoporosis, hipertensión, hipopotasemia, diabetes, susceptibilidad a infecciones y adelgazamiento de la piel. Se requiere una estrecha supervisión clínica para evitar reacciones potencialmente mortales.

Información sobre excipientes

Sodio

Este medicamento contiene 9,36 mg de sodio por vial, equivalente al 0,5 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La hidrocortisona es metabolizada por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2) y la enzima citocromo P450 (CYP) 3A4. La enzima CYP3A4 cataliza la 6 β -hidroxilación de esteroides, el paso metabólico esencial de la fase I para los corticosteroides endógenos y sintéticos. Muchos otros

compuestos también son sustratos de CYP3A4, algunos de los cuales se ha demostrado que alteran el metabolismo de los glucocorticoides por inducción (regulación positiva) o inhibición de la enzima CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A4- pueden disminuir el aclaramiento hepático y aumentar la concentración plasmática de hidrocortisona. En presencia de un inhibidor de CYP3A4 (p. ej., Ketoconazol, itraconazol, claritromicina y jugo de pomelo), es posible que sea necesario reducir la dosis de hidrocortisona para evitar la toxicidad por esteroides.

Inductores de CYP3A4- pueden aumentar el aclaramiento hepático y disminuir las concentraciones plasmáticas de hidrocortisona. En presencia de un inductor de CYP3A4 (p. ej., Rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), es posible que sea necesario aumentar la dosis de hidrocortisona para lograr la respuesta deseada.

Sustratos de CYP3A4- en presencia de otro sustrato de CYP3A4, el aclaramiento hepático de hidrocortisona puede verse afectado, con los correspondientes ajustes de dosis necesarios. Es posible que los eventos adversos asociados con el uso de cualquiera de los medicamentos solos sean más probables de ocurrir con la coadministración.

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

La Tabla 1 proporciona una lista y descripciones de las interacciones o efectos farmacológicos más comunes y / o clínicamente importantes con la hidrocortisona.

Tabla 1. Importantes Interacciones / efectos de los fármacos o sustancias con hidrocortisona

Clase o Tipo de - Fármaco/sustancia	Interacción/Efecto
Antibacterianos - Isoniazida	CYP3A4 inhibidor
Antibióticos, Antituberculosos - Rifampicina	CYP3A4 inductor
Anticoagulantes (orales)	El efecto de los corticosteroides sobre los anticoagulantes orales es variable. Hay informes con efectos de los anticoagulantes que mejoran y otros que disminuyen cuando se administran simultáneamente con corticosteroides. Por lo tanto, se deben monitorizar los índices de coagulación para mantener los efectos anticoagulantes deseados.
Anticonvulsivantes - Carbamazepina	CYP3A4 inductor (y sustrato)
Anticonvulsivantes - Fenobarbital - Fenitoína	CYP3A4 inductores
Anticolinérgicos - Bloqueantes Neuromusculares	Los corticosteroides pueden influir en el efecto de los anticolinérgicos. 1) Se ha notificado una miopatía aguda con el uso concomitante de altas dosis de corticosteroides y anticolinérgicos, como los fármacos bloqueantes neuromusculares (para obtener información adicional, ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, Efectos musculoesqueléticos). 2) Se ha notificado antagonismo de los efectos bloqueantes

	neuromusculares del pancuronio y el vecuronio en pacientes que toman corticosteroides. Esta interacción puede esperarse con todos los bloqueantes neuromusculares competitivos.
Anticolinesterasas	Esteroides pueden reducir los efectos de las colinesterasas en la miastenia grave.
Antidiabéticos	Debido a que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en sangre, se debe realizar un ajuste de las dosis de los antidiabéticos.
Antieméticos - Aprepitant - Fosapreпитant	Inhibidores (y sustratos) CYP3A4
Antifúngicos - Itraconazol - Ketoconazol	Inhibidores (y sustratos) CYP3A4
Antivirales Inhibidores HIV-Proteasa	Inhibidores (y sustratos) CYP3A4 1) Los inhibidores de la proteasa, como indinavir y ritonavir, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de corticosteroides. 2) Los corticosteroides pueden inducir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH dando como resultado concentraciones plasmáticas reducidas.
Potenciador Farmacocinético - Cobicistat	Inhibidor CYP3A
Inhibidores de aromatasa - Aminoglutetimida	La supresión suprarrenal inducida por aminoglutetimida puede exacerbar los cambios endocrinos causados por el tratamiento prolongado con glucocorticoides.
Bloqueantes de canales de Calcio - Diltiazem	Inhibidor CYP3A4 (y sustratos)
Glucósidos Cardíacos - Digoxina	El uso simultáneo de corticosteroides con glucósidos cardíacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o toxicidad digitalica asociada con hipopotasemia. En todos los pacientes que toman cualquiera de estas combinaciones con medicamentos, se deben monitorizar estrechamente las determinaciones de electrolitos séricos, particularmente los niveles de potasio.
Estrogenos (incluyendo anticonceptivos orales que contienen estrogenos)	Inhibidores (y sustratos) CYP3A4 Los estrógenos pueden potenciar los efectos de la hidrocortisona aumentando la concentración de transcortina y, por tanto, disminuyendo la cantidad de hidrocortisona disponible para metabolizar. Es posible que sea necesario ajustar la dosis de hidrocortisona si se añaden o retiran estrógenos de un régimen posológico estable.
- Zumo de uva	Inhibidor CYP3A4

Inmunosupresores - Ciclosporina	Inhibidores (y sustratos) CYP3A4 Puede producirse un aumento de la actividad tanto de la ciclosporina como de los corticosteroides cuando los dos se utilizan al mismo tiempo. Se han informado convulsiones con este uso concurrente.
Inmunosupresores - Ciclofosfamida - Tacrolimus	Sustratos CYP3A4
Antibacterianos Macrólidos - Claritromicina - Eritromicina	Inhibidores (y sustratos) CYP3A4
Antibacterianos Macrólidos - Troleandomicina	Inhibidor CYP3A4
Anti-inflamatorios no-esteroides (AINEs) - Acido acetilsalicílico a dosis altas	1) Puede haber una mayor incidencia de hemorragia y ulceración gastrointestinal cuando se administran corticosteroides con AINEs. 2) Los corticosteroides pueden aumentar el aclaramiento de ácido acetilsalicílico en dosis altas, lo que puede provocar una disminución de los niveles séricos de salicilato. La interrupción del tratamiento con corticosteroides puede provocar un aumento de los niveles séricos de salicilato, lo que podría aumentar el riesgo de toxicidad por salicilato.
Agentes reductores del potasio	Cuando se administran corticosteroides concomitantemente con agentes que reducen el potasio (es decir, diuréticos), se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar el desarrollo de hipopotasemia. También existe un mayor riesgo de hipopotasemia con el uso concomitante de corticosteroides con anfotericina B, xantinas o agonistas beta2. Se han notificado casos en los que el uso concomitante de anfotericina B e hidrocortisona fue seguido de agrandamiento cardíaco e insuficiencia cardíaca congestiva.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Se ha demostrado que los corticosteroides reducen la fertilidad en estudios con animales (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

Embarazo

La capacidad de los corticosteroides para atravesar la placenta varía entre los distintos fármacos. La hidrocortisona puede atravesar la placenta. No hay evidencia de que los corticosteroides resulten en una mayor incidencia de anomalías congénitas cuando se administran a mujeres embarazadas.

Existe evidencia de que la administración de corticosteroides a animales preñados puede causar anomalías en el desarrollo fetal, que incluyen: paladar hendido; retraso del crecimiento intrauterino y afectación del crecimiento y desarrollo del cerebro. Según estudios en animales, puede haber un riesgo muy pequeño de paladar hendido y retraso del crecimiento intrauterino en el feto.

En teoría, el hipoadrenalismo puede ocurrir en el recién nacido después de la exposición prenatal a los corticosteroides. Se debe observar a los recién nacidos de madres que recibieron tal terapia durante el embarazo para detectar signos de hipoadrenalismo y se deben instituir las medidas apropiadas si tales signos existen. Sin embargo, cuando los corticosteroides son esenciales, las pacientes con embarazos normales pueden ser tratadas como si no estuvieran grávidas. Las pacientes con preeclampsia o retención de líquidos requieren una estrecha vigilancia.

Algunos estudios retrospectivos han encontrado una mayor incidencia de bajo peso al nacer en bebés nacidos de madres que reciben corticosteroides. En humanos, el riesgo de bajo peso al nacer parece estar relacionado con la dosis y puede minimizarse administrando dosis más bajas de corticosteroides

Se han observado cataratas en bebés nacidos de madres tratadas con corticosteroides a largo plazo durante el embarazo.

Lactancia

Los corticosteroides, incluyendo la hidrocortisona, se excretan en la leche materna. Los bebés de madres que toman dosis farmacológicas de esteroides deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar signos de supresión adrenal. Este medicamento debe utilizarse durante la lactancia sólo después de realizar una cuidadosa evaluación de la relación beneficio-riesgo para la madre y el lactante.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos de los corticosteroides sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los efectos adversos, como las convulsiones son posibles después del tratamiento con corticosteroides. Si los pacientes presentan estos síntomas, no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La incidencia de efectos secundarios adversos predecibles asociados con el uso de corticosteroides, incluida la supresión hipotalámica-pituitaria-suprarrenal, se correlaciona con la potencia relativa del fármaco, la dosis, el momento de administración y la duración del tratamiento (ver sección 4.4).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Efectos Adversos
Infecciones e infestaciones	No conocida	Infecciones oportunistas, infecciones.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	No conocida	Sarcoma de Kaposi's (se ha informado que ocurre en pacientes que reciben tratamiento con corticosteroides)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Leucocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad al fármaco; Reacción anafiláctica; Reacción anafilactoide
Trastornos endocrinos	No conocida	Facies cushingoide; hipopituitarismo; Síndrome de abstinencia de esteroides

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Acidosis metabólica; Retención de sodio; Retención de líquidos; Alcalosis hipopotasémica; dislipidemia; Disminución de la tolerancia a los carbohidratos; Mayor requerimiento de insulina (o agentes hipoglucemiantes orales en diabéticos); Mayor requerimiento de insulina (o agentes hipoglucemiantes orales en diabéticos); lipomatosis; Apetito incrementado; Aumento de peso
Trastornos psiquiátricos	No conocida	Trastornos afectivos ((incluyendo Depresión, Estado de ánimo eufórico, Labilidad afectiva, Dependencia de drogas, Ideación suicida); Trastorno psicótico (incluyendo Manía, Delirio, Alucinación y Esquizofrenia); Trastorno mental; Cambio de personalidad; Estado confusional; Ansiedad; Cambios de humor; Comportamiento anormal; Insomnio; Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Lipomatosis epidural, aumento de la presión intracraneal con papiledema en niños (hipertensión intracraneal benigna), Convulsiones; Amnesia; Trastorno cognitivo; Mareo; Dolor de cabeza
Trastornos oculares	No conocida	Coriorretinopatía serosa central, Cataratas; Glaucoma; Exoftalmos; Visión borrosa (ver también la sección 4.4); Aumento de la presión intraocular (con posible daño al nervio óptico); Adelgazamiento corneal o escleral; Exacerbación de enfermedades oftálmicas virales o fúngicas;
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Vértigo
Trastornos cardíacos	No conocida	Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles); Miocardiopatía hipertrófica en recién nacidos prematuros
Trastornos vasculares	No conocida	Trombosis including Tromboembolismo; Hipertension; Hipotension
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Embolismo pulmonar*; Hipo

Trastornos gastrointestinales	No conocida	Úlcera Péptica (con perforación de úlcera péptica y hemorragia por úlcera péptica); perforación intestinal; Pancreatitis aguda; ulceración esofágica; candidiasis esofágica; Distensión abdominal; Dolor abdominal; Diarrea; Dispepsia; Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Angioedema; hirsutismo; Petequias; equimosis; atrofia de la piel; Eritema; hiperhidrosis; moretones; estrías; Erupción; Prurito; Urticaria; Acné; hipopigmentación de la piel; telangiectasia; Hiperpigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida	Debilidad muscular; Mialgia; miopatía; Atrofia muscular; Osteoporosis; osteonecrosis avascular; Fracturas patológicas; artropatía neuropática; Artralgia; Retraso del crecimiento
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Menstruación irregular; Amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	No conocida	Deterioro de la curación; Edema periférico; Fatiga; Absceso estéril; Malestar; Reacción en el sitio de inyección
Exploraciones complementarias	No conocida	Aumento de alanina aminotransferasa; Aumento de aspartato aminotransferasa; Disminución del potasio en sangre; Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre; Aumento del calcio en la orina; aumento de la urea en sangre; Supresión de reacciones a pruebas cutáneas*; Aumento de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	No conocida	Fractura con compresión espinal; Rotura del tendón

*Ocurrió en sujetos con riesgo de trombosis/con otros factores de riesgo de trombosis.

* No es un MedDRA PT

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No existe un síndrome clínico de sobredosis aguda con corticoides. Después de una sobredosis, se debe evitar la posibilidad de supresión adrenal mediante la disminución gradual de los niveles de dosis durante un período de tiempo. Otros episodios traumáticos durante ese período pueden requerir una terapia de apoyo especial.

En caso de sobredosis, no se dispone de un antídoto específico; El tratamiento es de apoyo y sintomático. Hidrocortisona es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: - Glucocorticoides

Código ATC: H02AB09

Los glucocorticoides, naturales o sintéticos, son esteroides adrenocorticales.

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

El succinato sódico de hidrocortisona tiene las mismas acciones metabólicas y antiinflamatorias que la hidrocortisona. Cuando se administran por vía parenteral y en cantidades equimolares, los dos compuestos son equivalentes en actividad biológica. El éster de succinato de sodio de hidrocortisona es altamente soluble en agua, lo que permite la administración intravenosa inmediata de altas dosis de hidrocortisona en un pequeño volumen de diluyente y es particularmente útil cuando se requieren rápidamente altos niveles de hidrocortisona en sangre.

Después de la inyección intravenosa de succinato sódico de hidrocortisona, los efectos demostrables son evidentes dentro de una hora y persisten durante un período de tiempo variable.

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

La potencia relativa del succinato sódico de metilprednisolona y el succinato sódico de hidrocortisona, es de cinco a uno, según se indica por la depresión del recuento de eosinófilos, después de la administración intravenosa. Esto es consistente con la potencia oral relativa de la metilprednisolona y la hidrocortisona.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la hidrocortisona en sujetos varones sanos demostró una cinética no lineal cuando se administró una dosis intravenosa única de succinato sódico de hidrocortisona superior a 20 mg. Los parámetros farmacocinéticos correspondientes de la hidrocortisona se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos medios (DE) de hidrocortisona después de dosis intravenosa única

	Adultos Sanos varones (21-29 years; N = 6)
--	--

Dosis (mg)	5	10	20	40
Exposición total (AUC _{0-∞} ; ng·h/mL)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Aclaramiento (CL; mL/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Volumen de distribución en Estado Estacionario (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} ; hr)	1.3 (0.3)	1.3 (0.2)	1.7 (0.2)	1.9 (0.1)

AUC_{0-∞} = Area bajo la curva desde tiempo cero al infinito

Absorción

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

Distribución

La hidrocortisona se distribuye ampliamente en los tejidos, atraviesa la barrera hematoencefálica y se secreta en la leche materna. El volumen de distribución en estado estacionario de la hidrocortisona osciló entre aproximadamente 20 y 40 L (Tabla 2). La hidrocortisona se une a la glicoproteína transcortina (es decir, la globulina transportadora de corticosteroides) y la albúmina. La unión a proteínas plasmáticas de hidrocortisona en humanos es de aproximadamente 92%.

Biotransformación

La hidrocortisona (es decir, el cortisol) es metabolizada por la 11β-HSD2 a cortisona, y luego a dihidrocortisona y tetrahidrocortisona. Otros metabolitos incluyen dihidrocortisol, 5α-dihidrocortisol, tetrahidrocortisol y 5α-tetrahidrocortisol. La cortisona se puede convertir en cortisol a través de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β-HSD1). La hidrocortisona también es metabolizada por CYP3A4 a 6β-hidroxycortisol (6β-OHF), y el 6β-OHF varió del 2,8 % al 31,7 % de los metabolitos totales producidos, lo que demuestra una gran variabilidad interindividual.

Eliminación

La excreción de la dosis administrada es casi completa en 12 horas. Cuando el succinato sódico de hidrocortisona se administra por vía intramuscular, se excreta con un patrón similar al observado después de la inyección intravenosa.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los corticosteroides, una clase de hormonas esteroideas que incluye la hidrocortisona, son consistentemente negativos en los ensayos de mutagenicidad bacteriana. Se han visto aberraciones cromosómicas inducidas por hidrocortisona y dexametasona 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 ratones machos y hembras durante un estudio de carcinogenicidad de 2 años.

Las reacciones adversas no observadas en los estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica y con posible relevancia para el uso clínico, fueron las siguientes. Se ha demostrado que los corticosteroides reducen la fertilidad cuando se administran a ratas. Se redujo el número de implantaciones y fetos vivos.

Se ha demostrado que los corticosteroides son teratogénicos en muchas especies cuando se administran en

dosis equivalentes a la dosis humana. En estudios de reproducción en animales, se ha demostrado que los glucocorticoides aumentan la incidencia de malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas), letalidad embriofetal (p. ej., aumento de las reabsorciones) y retraso del crecimiento intrauterino. Con hidrocortisona, se observó paladar hendido cuando se administró a ratones y hámsters preñados durante la organogénesis.

Evaluación de riesgos ambientales (ERA)

Los estudios de evaluación de riesgos ambientales demostraron que la dexametasona mostró efectos secundarios endocrinos en las especies de peces.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Vial: Contiene dihidrogeno fosfato de sodio monohidrato y hidrogenofosfato de sodio.

Ampolla de disolvente: No contiene excipientes.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto aquéllos mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Solución después de la reconstitución y dilución:

No refrigerar.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 2-8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo liofilizado:

Vial de vidrio incoloro tipo I de 4 ml con tapón de goma de bromobutilo y cápsula flip-off de aluminio azul.

Solvente:

Ampolla de vidrio incoloro tipo I de 2 ml.

Hidrocortisona Pharmis 100 mg está disponible en envases clínicos que contienen 50 viales y 50 ampollas de disolvente.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manejo:

Preparación de soluciones:

Para la administración intravenosa o intramuscular, preparar la solución de forma aséptica añadiendo hasta 2 ml de agua para inyectables al vial que contiene el polvo liofilizado. La solución reconstituida es isotónica o casi isotónica.

Para perfusión intravenosa, prepare primero la solución añadiendo hasta 2 ml de agua para inyectables al vial. Luego, esta solución se puede agregar a 100 ml - 1000 ml (pero no menos de 100 ml) de dextrosa al 5% en agua (o solución salina isotónica si el paciente no tiene restricción de sodio).

Cuando se reconstituye como se indica, el pH de la solución oscilará entre 7,0 y 8,0.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración.

La solución reconstituida debe ser clara sin partículas visibles.

Después de la reconstitución con agua para inyectables, deseche cualquier resto de solución.

Eliminación:

Este medicamento ha demostrado afectar al medioambiente. (Ver sección 5.3)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmis Biofarmacêutica, Lda.
Praceta do Farol, 77
2750-610 Cascais
Portugal
Tel.: +351 214823850
Fax: +351 214823859
e-mail: info@pharmis.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)