

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FLORINEF COMPRIMIDOS 0,1 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO

PROPUESTO	
1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Acetato de fludrocortisona, tabletas de 0.1 mg	03 ENE. 2020
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Cada tableta de FLORINEF contiene 0.1 mg de acetato de fludrocortisona. Excipientes: De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.	N° Ref.: <u>MT1250578/19</u> Firma Profesional: <u>[Firma]</u>
3. FORMA FARMACÉUTICA Fludrocortisona está disponible para administración oral como comprimidos ranurados que proporcionan 0.1 mg de acetato de fludrocortisona por comprimido. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.	
4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones Terapéuticas <u>FLORINEF está indicado como terapia de reemplazo para insuficiencia adrenal primaria o secundaria y para el tratamiento del síndrome adrenogenital eliminador de sal.</u> 4.2 Dosificación y método de administración La dosis depende de la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. Se debe utilizar la dosis más baja posible para controlar la condición que se está tratando, y se debe hacer una reducción en la dosificación (gradualmente) cuando sea posible. <i>Insuficiencia corticosuprarrenal (crónica)</i> En la enfermedad de Addison, la combinación de fludrocortisona con un glucocorticoide, como la hidrocortisona o la cortisona, proporciona una terapia de sustitución que se aproxima a la actividad suprarrenal normal. La dosis oral habitual para pacientes adultos, adolescentes y de edad avanzada es de un comprimido (0.1 mg) de fludrocortisona. El intervalo diario es de un comprimido (0.1 mg) tres veces por semana a dos comprimidos (0.2 mg) por día. Si se desarrolla hipertensión asociada al tratamiento, la dosis debe reducirse a 0.05 mg al día. La fludrocortisona se administra preferentemente junto con cortisona (10 mg a 37.5 mg al día en dosis divididas) o hidrocortisona (10 mg a 30 mg al día en dosis divididas). <i>Síndrome genitosuprarrenal con pérdida de sal</i> La dosis oral recomendada para tratar el síndrome genitosuprarrenal con pérdida de sal es de una (0.1 mg) a dos tabletas (0.2 mg) de fludrocortisona al día. <i>Pacientes pediátricos y adolescentes</i> Síndrome genitosuprarrenal con pérdida de sal: La mitad de una tableta (0.05 mg) a una tableta (0.1 mg) al día. 4.3 Contraindicaciones La fludrocortisona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1. 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso Las dosis moderadas y altas de hidrocortisona o cortisona pueden causar elevación de la presión arterial, retención de sal y agua y aumento de la excreción de potasio. Es menos probable que estos efectos se presenten con los derivados sintéticos, excepto cuando se usan en grandes dosis. Debido a que la fludrocortisona es un mineralocorticoide potente, la dosificación y la ingesta de sal deben monitorearse cuidadosamente para evitar la hipertensión, edema o aumento de peso. La fludrocortisona no debe usarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva no controlada. Los niveles de electrolito deben controlarse durante el tratamiento prolongado. La restricción dietética de sal y los suplementos de potasio pueden ser necesarios. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio, lo que puede predisponer a la osteoporosis o agravar la osteoporosis preexistente. Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede haber resistencia disminuida e incapacidad para localizar la infección cuando se usan corticosteroides. Las infecciones por varicela, sarampión, herpes zóster o nematodos, por ejemplo, pueden tener un curso más grave o incluso mortal en niños no inmunes o adultos con corticosteroides.	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FLORINEF COMPRIMIDOS 0,1 mg

Los pacientes no deben ser vacunados o inmunizados durante el tratamiento con corticosteroides, especialmente en dosis altas, debido a la falta de respuesta de anticuerpos que predispone a complicaciones médicas, particularmente neurológicas.

El uso de tabletas de acetato de fludrocortisona en pacientes con tuberculosis activa debe limitarse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los que el corticosteroide se usa para el tratamiento de la enfermedad junto con un esquema antituberculoso apropiado.

La quimioprofilaxis debe usarse en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina que estén tomando corticosteroides.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores o glaucoma con posible daño al nervio óptico. El uso prolongado también puede aumentar la probabilidad de infecciones oculares secundarias.

Pueden producirse reacciones adversas a los corticosteroides por un retiro demasiado rápido o por el uso continuo de grandes dosis.

Para evitar la insuficiencia suprarrenal inducida por fármacos, puede ser necesaria una dosis de respaldo en momentos de estrés (como traumatismo, cirugía o enfermedad grave) durante el tratamiento con fludrocortisona y durante un año después.

Existe un efecto **acentuado** de corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo y en aquellos con cirrosis. Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con herpes simple ocular debido a una posible perforación corneal.

Pueden aparecer trastornos psiquiátricos con el uso de corticosteroides. Estos pueden incluir insomnio, depresión (a veces grave), euforia, cambios de humor, síntomas psicóticos y cambios de personalidad. La inestabilidad emocional preexistente o la psicosis también pueden verse agravadas por los corticosteroides. El uso de fármacos antidepresivos no alivia y puede exacerbar los trastornos mentales inducidos por adrenocorticoides.

Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con las siguientes condiciones: colitis ulcerativa inespecífica (si hay una probabilidad de perforación, absceso u otra infección piógena); diverticulitis; anastomosis intestinales recientes; úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal; glomerulonefritis aguda; nefritis crónica; hipertensión; insuficiencia cardíaca congestiva; tromboflebitis; tromboembolismo; osteoporosis; exantema; síndrome de Cushing; diabetes mellitus; trastornos convulsivos; carcinoma metastásico; y miastenia grave. Además, el tratamiento con corticosteroides ha causado irregularidades menstruales e hiperacidez o úlcera péptica. Se recomienda una ingesta proteica adecuada para los pacientes que toman corticosteroides a largo plazo para contrarrestar cualquier tendencia a la pérdida de peso o la pérdida/debilidad muscular asociada con el balance de nitrógeno negativo.

Alteración visual

Es posible que se reporte alteración visual con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas tales como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar referirlo a un oftalmólogo para la evaluación de las posibles causas, las cuales pueden incluir catarata, glaucoma o enfermedades raras, tales como coriorretinopatía serosa central (CSCR), que se han reportado después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Información para pacientes

El médico debe aconsejar al paciente que informe cualquier antecedente médico de enfermedad cardíaca, presión arterial alta o enfermedad renal o hepática y que informe el uso actual de cualquier medicamento para determinar si estos medicamentos pueden interactuar de manera adversa con la fludrocortisona (consultar la sección 4.5).

El paciente debe ser informado de su estado dependiente de esteroides, que debe ser monitoreado periódicamente por un médico. Se requiere una dosis aumentada en condiciones de estrés ampliamente variables (por ejemplo, traumatismo, cirugía, enfermedad grave).

Se le debe recomendar al paciente que notifique de inmediato al médico sobre mareos, dolores de cabeza intensos o continuos, hinchazón de pies o piernas o aumento de peso inusual.

El paciente debe recibir instrucciones de tomar la dosis omitida lo antes posible, a menos que sea casi la hora de la siguiente dosis, y no duplicar la dosis siguiente. El paciente también debe ser advertido del retiro repentino del tratamiento con corticosteroides.

Los pacientes deben monitorearse regularmente para determinar la presión arterial y los electrolitos séricos (consultar la sección 4.4).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se administran de manera simultánea, los siguientes fármacos pueden interactuar con los corticosteroides suprarrenales: Anfotericina B o diuréticos que agotan el potasio (por ejemplo, **benzodiazepinas** y fármacos relacionados, ácido etacrínico y furosemida): Hipopotasemia potenciada. Se deben controlar los niveles de potasio a intervalos frecuentes y se deben usar suplementos de potasio si es necesario (consultar la sección 4.4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FLORINEF COMPRIMIDOS 0,1 mg

Anticolinesterasas: los efectos del agente anticolinesterásico pueden estar antagonizados.

Anticoagulantes orales: los corticosteroides pueden potenciar o disminuir la acción anticoagulante. Por lo tanto, los pacientes que reciben anticoagulantes orales y corticosteroides deben monitorearse de cerca.

Antidiabéticos (agentes orales e insulina): Efecto antidiabético disminuido. El paciente debe ser monitoreado para detectar síntomas de hiperglucemia; la dosificación del fármaco antidiabético se debe ajustar si es necesario.

Fármacos antituberculosos: las concentraciones séricas de isoniazida pueden estar disminuidas en algunos pacientes.

Ciclosporinas: Se puede presentar el aumento de la actividad tanto de las ciclosporinas como de los corticosteroides cuando los dos se utilizan de manera simultánea.

Inhibidores del CYP3A: Se espera que el tratamiento conjunto con inhibidores del CYP3A, incluyendo productos que contiene 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 sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados para detectar los efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides.

Glucósidos digitálicos: posibilidad mejorada de arritmias o toxicidad digitálica asociada con hipopotasemia. Se deben monitorear los niveles de potasio y se deben usar suplementos de potasio si es necesario.

Estrógenos, incluidos los anticonceptivos orales: La vida media y la concentración de corticosteroides pueden aumentar y la depuración puede disminuir. Se puede requerir de una reducción de la dosis de corticosteroides cuando se inicia el tratamiento con estrógenos, y se requiere un aumento cuando se suspende el estrógeno.

Inductores de Enzimas Hepáticas (por ejemplo, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, rifampina): Aumento de la depuración metabólica de la fludrocortisona. Los pacientes deben ser observados para detectar el posible efecto disminuido de los esteroides, y la dosis de fludrocortisona debe ajustarse en consecuencia.

Hormona de crecimiento humano: El efecto estimulador del crecimiento de la hormona de crecimiento humana puede verse inhibido.

Ketoconazol: La depuración de corticosteroides puede disminuir, lo que resulta en un aumento del efecto terapéutico.

Relajantes musculares no despolarizantes: Los corticosteroides pueden disminuir o potenciar la acción bloqueante neuromuscular.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE): Aumento del efecto ulcerogénico; disminución del efecto farmacológico de la aspirina. Por el contrario, la toxicidad del salicilato puede ocurrir en pacientes que suspenden los esteroides con un tratamiento concurrente de aspirina en altas dosis. Los corticosteroides deben usarse con precaución junto con la aspirina en pacientes con hipoprotrombinemia.

Fármacos tiroideos: La depuración metabólica de los adrenocorticoides disminuye en los pacientes con hipotiroidismo y aumenta en los pacientes con hipertiroidismo. Los cambios en el estado tiroideo del paciente pueden necesitar un ajuste en la dosis de adrenocorticoides.

Vacunas: Se pueden presentar complicaciones neurológicas y falta de respuesta de anticuerpos cuando los pacientes que toman corticosteroides son vacunados (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se ha demostrado que muchos corticosteroides son teratogénicos en animales de laboratorio en dosis bajas. Dado que no se han realizado los estudios adecuados de reproducción humana con corticosteroides, el uso de estos fármacos en el embarazo, madres lactantes, o mujeres en edad fértil requiere que se sopesen los posibles beneficios del fármaco frente a los riesgos potenciales para la madre y el embrión, feto o infante amamantado.

Lactancia

Se ha demostrado que otros corticosteroides sistémicos aparecen en la leche materna y elevan ligeramente (en un 1%) el riesgo de paladar hendido en los fetos humanos. Se debe observar cuidadosamente a los bebés nacidos de madres que han recibido dosis sustanciales de acetato de fludrocortisona durante el embarazo en busca de signos de supresión suprarrenal.

4.7 Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos del tratamiento con corticosteroides sobre la capacidad de manejar u operar maquinaria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FLORINEF COMPRIMIDOS 0,1 mg

4.8 Efectos adversos

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de frecuencia. Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $\leq 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ y $1/1000$), muy raras ($\leq 1/10,000$) y desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Efectos secundarios
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	desconocida	alcalosis hipocalemia, anorexia
Trastornos psiquiátricos	desconocida	alucinación
Trastornos del sistema nervioso	desconocida	convulsiones, cefalea, síncope, disgeusia
<u>Trastornos Oculares</u>	<u>desconocida</u>	<u>Visión borrosa</u>
Trastornos cardíacos	desconocida	cardiomegalia, insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos vasculares	desconocida	hipertensión
Trastornos gastrointestinales	desconocida	diarrea
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos	desconocida	atrofia muscular, debilidad muscular
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	desconocida	edema
Investigación	desconocida	disminución del potasio en sangre
Lesiones y envenenamiento	desconocida	sobredosis

Descripción de los eventos adversos seleccionados

La mayoría de las reacciones adversas a la fludrocortisona son causadas por la actividad mineralocorticoide del fármaco e incluyen hipertensión, edema, agrandamiento cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, pérdida de potasio y alcalosis hipopotasémica.

Cuando se usa fludrocortisona en las dosis recomendadas, los efectos secundarios de los glucocorticoides no suelen estar presentes; sin embargo, los siguientes eventos adversos se informaron espontáneamente en dos o más pacientes que tomaron fludrocortisona: anorexia, convulsiones, diarrea, cefalea, atrofia muscular, miastenia, sobredosis, síncope, pérdida del gusto, alucinaciones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Ante sospechas de reacciones por favor reportar a la autoridad sanitaria en el sitio www.ispch.cl y a farmacovigilancia@aspenlatam.com, o a los teléfonos 800260799 desde celulares 229447479.

4.9 Sobredosis

Crónica

El desarrollo de hipertensión, edema, hipocalemia, aumento significativo de peso y aumento en el tamaño del corazón pueden ser signos de una dosis excesiva de fludrocortisona. Cuando estos se observan, debe suspenderse la administración del fármaco, después de lo cual los síntomas generalmente desaparecerán en varios días; el tratamiento posterior con fludrocortisona, de ser necesario, se debe reanudar a una dosis reducida. Se puede desarrollar debilidad muscular debido a la pérdida excesiva de potasio y puede tratarse con suplementos de potasio. El control de la presión arterial y los electrolitos séricos puede reducir la probabilidad de las consecuencias de una dosis excesiva (consultar la sección 4.4).

Aguda

Para sobredosis grandes y agudas, el tratamiento incluye lavado gástrico o emesis y medidas de respaldo habituales.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

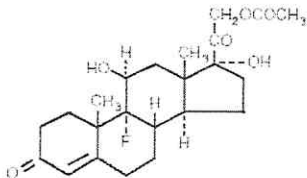
FLORINEF COMPRIMIDOS 0,1 mg

Grupo farmacoterapéutico: Corticosteroides Adrenales, Código ATC: H02AA02

El ingrediente activo de las tabletas de fludrocortisona es el acetato de fludrocortisona (también conocida como fluo(ro)hidrocortisona o fluohidrisona), un esteroide adrenocortical sintético con potentes propiedades mineralocorticoides y alta actividad glucocorticoide. Se usa por sus efectos mineralocorticoides.

El nombre químico del acetato de fludrocortisona es 9-fluoro-11 β , 17,21-trihidroxi-pregn-4-eno-3,20-diona 21-acetato. La fórmula empírica es C₂₃H₃₁FO₆ y su peso molecular es 422.49.

La estructura química es:



Mecanismo de acción

Se cree que los corticosteroides actúan, al menos en parte, controlando la velocidad de la síntesis de proteínas a nivel celular. Aún no está del todo clara la relación entre esta actividad y los efectos metabólicos.

Efectos farmacodinámicos

La acción fisiológica del acetato de fludrocortisona es similar a la de la hidrocortisona pero el efecto glucocorticoide es 15 veces más potente y el efecto mineralocorticoide es 125 veces mayor.

La reabsorción de sodio en los túbulos distales renales y en otros tejidos parece dar cuenta de la acción fisiológica característica de los mineralocorticoides. Pequeñas dosis de estos fármacos producen una marcada retención de sodio y un aumento de la excreción urinaria de potasio e hidrógeno.

La presión sanguínea también se eleva aparentemente debido a estos efectos sobre los electrolitos. Las dosis más grandes inhiben la secreción cortical adrenal endógena, la actividad tímica y la excreción de corticotropina hipofisaria; las dosis altas también promueven la deposición de glucógeno hepático y, a menos que la ingesta de proteínas sea adecuada, inducen un balance negativo de nitrógeno.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La fludrocortisona acetato se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal. Lo niveles plasmáticos máximos se observaron 4-8 horas después de la administración. La vida media plasmática aproximada de fludrocortisona es 5.5 hrs. Se une altamente a proteínas

Distribución

70-80% del acetato de fludrocortisona circulante se une a proteínas plasmáticas. Pequeñas cantidades de fludrocortisona son detectables en el líquido cefalorraquídeo. La sustancia atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta y atraviesa a la leche materna. Este el caso con muchos otros esteroides.

Biotransformación

La fludrocortisona acetato se hidroliza rápidamente en el hígado.

Eliminación

Aproximadamente el 80% de acetato de fludrocortisona es eliminado por los riñones, principalmente como metabolitos inactivos. y un 20% por las heces. La vida media farmacodinámica de la fludrocortisona es aproximadamente de 18 a 36 horas. La duración de la acción es de 1 a 2 días.

Poblaciones especiales de pacientes

Uso pediátrico

Debido a que los corticosteroides pueden suprimir, el crecimiento y el desarrollo de los infantes, niños y adolescentes con tratamiento prolongado con corticosteroides deben monitorearse cuidadosamente. Se debe tener precaución en caso de varicela, sarampión u otras enfermedades contagiosas. Los niños no deben vacunarse mientras reciben tratamiento con fludrocortisona (consultar la sección 4.4). Los corticosteroides también pueden afectar la producción endógena de esteroides.

Pacientes de edad avanzada

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FLORINEF COMPRIMIDOS 0,1 mg

Los efectos adversos de los corticosteroides sistémicos, como la osteoporosis o hipertensión, pueden estar asociados con consecuencias más graves en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, se recomienda estrecha supervisión clínica.

5.2 Datos de seguridad preclínicos

No hay datos suficientes para determinar si el acetato de fludrocortisona es carcinógeno, mutágeno o afecta la fertilidad en hombres o mujeres.

DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades**6.3 Vida útil**

De acuerdo al último periodo de eficacia aprobado en el registro sanitario.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

De acuerdo a las últimas condiciones de almacenamiento aprobadas en el registro sanitario.

6.5 Naturaleza del producto y su contenedor

Comprimidos blancos circulares, uniformes, biconvexos y prácticamente inodoros. Libre de impurezas visibles. Ranurado por un lado y por el otro lado grabado con "FT01".

Frasco de vidrio ámbar, clase III, etiquetado y con tapa de polipropileno y sello por inducción con calor.

6.6 Precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones

Ningún requerimiento especial.

Fabricado por HAUPT PHARMA AMAREG, GMBH, Alemania

Importado por Aspen Chile S.A. Avenida Andrés Bello 2325, piso 10, oficina 1002, Providencia, Santiago, Chile.

Registro ISP F-21462

Para mayor información contactar al mail farmacovigilancia@aspenlatam.com, o a los teléfonos 800260799 desde celulares 229447479

<http://www.aspenlatam.cl/>

Última revisión Septiembre 2019