

**ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN**  
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ALKINDI® SPRINKLE de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para ALKINDI® SPRINKLE.

**ALKINDI® SPRINKLE (hidrocortisona) gránulos orales Aprobación inicial en los EE. UU.: 1952**

-----INDICACIONES Y USO-----

ALKINDI SPRINKLE es un corticosteroide indicado como terapia de reemplazo en pacientes pediátricos con insuficiencia corticosuprarrenal. (1)

-----POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

- Individualizar la dosis, utilizando la dosis más baja posible. (2.1)
- La dosis de reemplazo inicial recomendada es de 8 a 10 mg/m<sup>2</sup> diarios. Pueden ser necesarias dosis más altas en función de la edad y los síntomas de la enfermedad del paciente. El uso de dosis iniciales inferiores puede ser suficiente en pacientes con producción residual pero reducida de cortisol endógeno. (2.1)
- Redondear la dosis al 0.5 mg o 1 mg más cercano. Es posible que se necesite más de una cápsula para suministrar la dosis requerida. (2.1)
- Dividir la dosis diaria total en 3 dosis y administrar 3 veces al día. Se puede dividir la dosis diaria de los pacientes mayores en 2, y administrarla dos veces al día.
- ALKINDI SPRINKLE son gránulos orales contenidos en cápsulas. No tragar la cápsula. No masticar ni triturar los gránulos. (2.2)
- Consultar la Información de prescripción completa para obtener instrucciones detalladas sobre la administración. (2.2)

-----FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES-----

- Gránulos orales: 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg contenidos en cápsulas. (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

- Hipersensibilidad a la hidrocortisona o a cualquiera de los componentes de ALKINDI SPRINKLE. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- *Crisis suprarrenal*: El infratratamiento o la discontinuación repentina de la terapia puede provocar síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal, crisis suprarrenal y la muerte. La crisis suprarrenal también puede ser inducida por eventos estresantes, como infecciones o cirugía. Aumentar la dosis durante periodos de estrés. Cambiar a los pacientes que tengan vómitos, que estén gravemente enfermos o que no puedan tomar medicamentos orales a formulaciones de corticosteroides por vía parenteral. (5.1)
- *Infecciones*: Las dosis excesivas pueden aumentar los riesgos de infecciones nuevas o exacerbación de infecciones latentes con cualquier patógeno, incluidas infecciones virales, bacterianas, fúngicas, por protozoarios o helmínticas. Supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones. Tratar bien todas las infecciones e iniciar la administración de dosis de estrés de corticosteroides de forma temprana. (5.2)
- *Retraso del crecimiento*: El uso a largo plazo en dosis excesivas puede provocar retraso del crecimiento. Utilizar la dosis mínima de ALKINDI SPRINKLE para lograr la respuesta clínica deseada y supervisar el crecimiento del paciente. (5.3)
- *Síndrome de Cushing debido al uso de dosis excesivas de corticosteroides*: El uso prolongado con dosis suprafisiológicas puede causar síndrome de Cushing. Supervisar a los pacientes para detectar

signos y síntomas de síndrome de Cushing cada 6 meses; los pacientes pediátricos menores de un año de edad pueden requerir una supervisión más frecuente. (5.4)

- *Disminución de la densidad mineral ósea*: Los corticosteroides disminuyen la formación ósea y aumentan la resorción ósea, lo que puede provocar la inhibición del crecimiento óseo y la aparición de osteoporosis. Utilizar la dosis mínima de ALKINDI SPRINKLE para lograr la respuesta clínica deseada. (5.5)
- *Reacciones adversas psiquiátricas*: El uso puede estar asociado a reacciones adversas psiquiátricas graves como euforia, manía, psicosis con alucinaciones y delirio o depresión. En general, los síntomas suelen aparecer a los pocos días o semanas de iniciar el tratamiento. La mayoría de las reacciones se resuelven luego de la reducción o interrupción de la dosis, aunque puede ser necesario un tratamiento específico. Supervisar a los pacientes para detectar trastornos conductuales y del estado de ánimo durante el tratamiento. Indicar a los cuidadores y/o a los pacientes que busquen asesoramiento médico si presentan síntomas psiquiátricos. (5.6)
- *Reacciones adversas oftálmicas*: Se han informado cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central con el uso prolongado de dosis elevadas. Supervisar a los pacientes para detectar visión borrosa u otras alteraciones visuales y, si se producen, derivar a un oftalmólogo. (5.7)
- *Reacciones adversas gastrointestinales*: Aumento del riesgo en pacientes con determinados trastornos gastrointestinales. Los signos y los síntomas pueden estar enmascarados. (5.8)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas frecuentes de los corticosteroides incluyen retención de líquidos, alteración de la tolerancia a la glucosa, aumento de la presión arterial, cambios conductuales e inestabilidad emocional, aumento del apetito y aumento de peso. (6)

**Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comunicarse con Eton Pharmaceuticals, Inc. al 1-855-224-0233 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

- *Inhibidores de CYP3A4*: La administración concomitante puede requerir una disminución de la dosis de ALKINDI SPRINKLE. (7)
- *Inductores de CYP3A4*: La administración concomitante puede requerir un aumento de la dosis de ALKINDI SPRINKLE. (7)
- *Estrógeno y medicamentos que contienen estrógeno*: La administración concomitante puede requerir un aumento de la dosis de ALKINDI SPRINKLE. (7)
- *Antidiabéticos*: Las dosis excesivas pueden aumentar las concentraciones de glucosa en sangre. Puede ser necesario ajustar la dosis de los antidiabéticos. (7)
- *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*: La administración concomitante aumenta el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales. (7)

**Consultar la sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Información para el paciente (Guía del medicamento) aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).**

Revisado: 03/2021

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\***

**1 INDICACIONES Y USO**

**2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Información posológica
- 2.2 Instrucciones de administración

**3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES**

**4 CONTRAINDICACIONES**

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Crisis suprarrenal
- 5.2 Infecciones
- 5.3 Retraso del crecimiento
- 5.4 Síndrome de Cushing debido al uso de dosis excesivas de corticosteroides
- 5.5 Disminución de la densidad mineral ósea
- 5.6 Reacciones adversas psiquiátricas

5.7 Reacciones adversas oftálmicas

5.8 Reacciones adversas gastrointestinales

**6 REACCIONES ADVERSAS**

**7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico

**10 SOBREDOSIS**

**11 DESCRIPCIÓN**

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

**13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

- 13.1 Carcinógenesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

---

**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

\* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

ALKINDI SPRINKLE está indicado como terapia de reemplazo en pacientes pediátricos con insuficiencia corticosuprarrenal.

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Información posológica

- Individualizar la dosis para cada paciente utilizando la dosis más baja posible.
- La dosis de reemplazo inicial recomendada es de 8 a 10 mg/m<sup>2</sup>/día todos los días. Pueden ser necesarias dosis más altas en función de la edad y los síntomas de la enfermedad del paciente. El uso de dosis iniciales inferiores puede ser suficiente en pacientes con producción residual pero reducida de cortisol endógeno.
- Redondear la dosis al 0.5 mg o 1 mg más cercano. Es posible que se necesite el contenido de más de una cápsula para suministrar la dosis requerida.
- Dividir la dosis diaria total en 3 dosis y administrar 3 veces al día. Es posible que a los pacientes pediátricos mayores se les divida su dosis diaria en 2 y se administre dos veces al día.
- Supervisar a los pacientes para detectar síntomas de infratratamiento y/o sobretatamiento, incluidos signos y síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal, crecimiento lineal y aumento de peso. Ajustar las dosis según corresponda.
- Durante episodios de enfermedad febril aguda, gastroenteritis, cirugía o traumatismo importante, los pacientes pueden necesitar un aumento de las dosis (*consultar Advertencias y precauciones [5.1]*).
- Al cambiar a los pacientes de terapia de reemplazo con hidrocortisona oral convencional a ALKINDI SPRINKLE, usar la misma dosis diaria total. ALKINDI SPRINKLE es terapéuticamente equivalente a las formulaciones convencionales de comprimidos de hidrocortisona orales; sin embargo, la posible inexactitud en la posología de las preparaciones manipuladas de hidrocortisona oral (por ejemplo, comprimidos divididos o triturados o suspensión compuesta) podría dar lugar a una diferencia en la exposición con la misma dosis nominal. Esto podría causar consecuencias clínicas no deseadas (*consultar Advertencias y precauciones [5.1]*).

#### 2.2 Instrucciones de administración

- ALKINDI SPRINKLE son gránulos orales contenidos en cápsulas.
- No tragar las cápsulas. No masticar ni triturar los gránulos.
- No usar los gránulos de ALKINDI SPRINKLE en sondas nasogástricas o gástricas ya que pueden causar bloqueo del tubo.
- Abrir la cápsula y administrar los gránulos de la siguiente manera:
  - Sujetar la cápsula de modo que la concentración impresa quede en la parte superior y golpear suavemente para asegurarse de que todos los gránulos queden en la mitad inferior de la cápsula.
  - Apretar con suavidad la parte inferior de la cápsula y girar la parte superior de la cápsula.
  - Los gránulos pueden administrarse poniéndolos directamente en la lengua del paciente o en una cuchara y colocándolos en la boca del paciente, o espolvoreándolos en una cuchara llena de un alimento blando (como yogur o puré de frutas) frío o a temperatura ambiente. Los gránulos se deben administrar y tragar en el plazo de 5 minutos para evitar un sabor amargo, ya que la cubierta exterior que enmascara el gusto se puede disolver.
  - Golpear suavemente la cápsula para asegurarse de que se hayan extraído todos los gránulos. Evitar mojar la cápsula con la lengua o los alimentos blandos, ya que esto puede dar lugar a que los gránulos queden en la cápsula.

- Seguir inmediatamente la administración con la ingestión de líquidos como agua, leche, leche materna o leche maternizada para garantizar que se traguen todos los gránulos.
- No agregar los gránulos al líquido, ya que esto puede provocar reducciones de la dosis administrada y puede provocar un sabor amargo.

### 3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Los gránulos orales de ALKINDI SPRINKLE son gránulos blancos o blanquecinos contenidos dentro de cápsulas transparentes, y están disponibles de la siguiente manera:

Concentración	Impresión en las cápsulas
0.5 mg	“INF-0.5” en tinta roja
1 mg	“INF-1.0” en tinta azul
2 mg	“INF-2.0” en tinta verde
5 mg	“INF-5.0” en tinta gris

### 4 CONTRAINDICACIONES

ALKINDI SPRINKLE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la hidrocortisona o a cualquiera de los componentes de ALKINDI SPRINKLE. Se han producido reacciones anafilácticas en pacientes que recibieron corticosteroides (*consultar Reacciones adversas [6.2]*).

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Crisis suprarrenal

El infratratamiento con ALKINDI SPRINKLE o la discontinuación repentina de la terapia con ALKINDI SPRINKLE puede provocar síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal, crisis suprarrenal y la muerte. La crisis suprarrenal también puede inducirse por eventos estresantes, como infecciones o cirugía, cuando los pacientes requieren dosis más altas de corticosteroides. Los síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal incluyen alimentación deficiente, fatiga, tono muscular bajo, dolor articular, náuseas, vómitos, hipoglucemia, presión arterial baja y alteraciones en los electrolitos.

Aumentar la dosis de ALKINDI SPRINKLE durante los períodos de estrés (infecciones, cirugía). Cambiar a los pacientes que tengan vómitos, que estén gravemente enfermos o que no puedan tomar medicamentos orales a las formulaciones de corticosteroides por vía parenteral sin demora. Una vez que el paciente se recupere, reducir gradualmente la dosis de corticosteroides utilizada durante el evento agudo.

La posible inexactitud en la posología de los preparados de hidrocortisona oral manipulados (por ejemplo, comprimidos divididos o triturados o suspensión compuesta) puede dar lugar a una diferencia relativa en la exposición a la hidrocortisona con la misma dosis nominal. Esto podría dar lugar a consecuencias clínicas no deseadas. Se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes después del cambio, como ocurre con muchos otros medicamentos. Los profesionales de atención médica deben informar a los cuidadores y a los pacientes de que puede ser necesario ajustar la dosis de ALKINDI SPRINKLE. Debe considerarse un aumento de la dosis diaria total de ALKINDI SPRINKLE si se presentan síntomas de insuficiencia suprarrenal.

#### 5.2 Infecciones

Las dosis excesivas de corticosteroides pueden aumentar los riesgos de infecciones nuevas o la exacerbación de infecciones latentes con cualquier patógeno, incluidas infecciones virales, bacterianas, fúngicas, por protozoarios o helmínticas.

No se espera que las dosis de reemplazo adecuadas de corticosteroides para los pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal provoquen inmunodepresión y, por tanto, no deberían aumentar el riesgo de infección. La administración de vacunas elaboradas con microbios vivos puede ser aceptable en pacientes pediátricos con insuficiencia corticosuprarrenal que reciben dosis de reemplazo de corticosteroides. Supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones. Tratar bien todas las infecciones e iniciar la administración de dosis de estrés de corticosteroides de forma temprana (*consultar Advertencias y precauciones [5.1]*).

### **5.3 Retraso del crecimiento**

El uso a largo plazo de corticosteroides en dosis excesivas puede provocar retraso del crecimiento en pacientes pediátricos. Se ha observado que las cohortes históricas de adultos tratados desde la infancia para la hiperplasia suprarrenal congénita tienen retraso del crecimiento. Los efectos sobre el crecimiento lineal son menos probables cuando se usan corticosteroides como terapia de reemplazo. Utilizar la dosis mínima de ALKINDI SPRINKLE para lograr la respuesta clínica deseada y supervisar el crecimiento del paciente.

### **5.4 Síndrome de Cushing debido al uso de dosis excesivas de corticosteroides**

El uso prolongado de corticosteroides en dosis supra fisiológicas puede causar síndrome de Cushing. Los síntomas y signos del síndrome de Cushing incluyen aumento de peso, disminución de la velocidad de aumento de la estatura, hiperglucemia, hipertensión, edema, facilidad para sufrir hematomas, debilidad muscular, cara redonda enrojecida, depresión o inestabilidad emocional. Supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de síndrome de Cushing cada 6 meses; los pacientes pediátricos menores de un año de edad pueden requerir una supervisión más frecuente, p. ej., cada 3 a 4 meses.

### **5.5 Disminución de la densidad mineral ósea**

Los corticosteroides disminuyen la formación ósea y aumentan la resorción ósea, lo que puede provocar el desarrollo de osteoporosis. Se ha observado que las cohortes históricas de adultos tratados desde la infancia para la hiperplasia suprarrenal congénita presentan reducción de la densidad mineral ósea y aumento de las tasas de fracturas. Utilizar la dosis mínima de ALKINDI SPRINKLE para lograr la respuesta clínica deseada.

### **5.6 Reacciones adversas psiquiátricas**

El uso de corticosteroides puede asociarse a reacciones adversas psiquiátricas graves. Se han observado euforia, manía, psicosis con alucinaciones y delirio o depresión en pacientes con dosis de reemplazo de hidrocortisona (*consultar Reacciones adversas [6]*). En general, los síntomas suelen aparecer a los pocos días o semanas de iniciar el tratamiento. Los riesgos pueden ser mayores con dosis altas, aunque los niveles de dosis no permiten predecir la aparición, el tipo, la gravedad ni la duración de las reacciones. La mayoría de las reacciones se resuelven luego de la reducción o interrupción de la dosis, aunque puede ser necesario un tratamiento específico. Supervisar a los pacientes para detectar trastornos conductuales y del estado de ánimo durante el tratamiento con ALKINDI SPRINKLE. Indicar a los cuidadores y/o a los pacientes que busquen asesoramiento médico si presentan síntomas psiquiátricos.

### **5.7 Reacciones adversas oftálmicas**

Se han informado efectos oftálmicos como cataratas, glaucoma o coriorretinopatía serosa central con el uso prolongado de corticosteroides en dosis altas. Supervisar a los pacientes para detectar visión borrosa u otras alteraciones visuales. Si los pacientes presentan reacciones adversas oftálmicas, derivarlos a un oftalmólogo para una mayor evaluación.

### **5.8 Reacciones adversas gastrointestinales**

Existe un mayor riesgo de perforación gastrointestinal en pacientes con determinados trastornos gastrointestinales. Los signos de perforación gastrointestinal, como la irritación peritoneal, pueden estar enmascarados en los pacientes que reciben corticosteroides. Los corticosteroides se deben utilizar con precaución si existe una probabilidad de perforación inminente, absceso u otras infecciones piógenas; diverticulitis; anastomosis intestinal nueva y úlcera péptica activa o latente.

La administración concomitante de corticosteroides con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede aumentar el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales. Supervisar a los pacientes que reciben corticosteroides y AINE concomitantes para detectar reacciones adversas gastrointestinales (*consultar Interacciones farmacológicas [7]*).

## **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas graves se describen aquí y en otro lugar de la ficha técnica:

- Crisis suprarrenal (*consultar Advertencias y precauciones [5.1]*)

- Infecciones (*consultar Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Retraso del crecimiento (*consultar Advertencias y precauciones [5.3]*)
- Síndrome de Cushing debido al uso de dosis excesivas de corticosteroides (*consultar Advertencias y precauciones [5.4]*)
- Disminución de la densidad mineral ósea (*consultar Advertencias y precauciones [5.5]*)
- Reacciones adversas psiquiátricas (*consultar Advertencias y precauciones [5.6]*)
- Reacciones adversas oftálmicas (*consultar Advertencias y precauciones [5.7]*)
- Reacciones adversas gastrointestinales (*consultar Advertencias y precauciones [5.8]*)

## 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

ALKINDI SPRINKLE se evaluó en un estudio clínico no controlado, abierto y de un solo grupo, en 18 pacientes pediátricos con insuficiencia corticosuprarrenal. La insuficiencia corticosuprarrenal se debió a hiperplasia suprarrenal congénita en 17 pacientes y a hipopituitarismo en un paciente. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de ALKINDI SPRINKLE. La edad osciló de 36 días a 5.7 años al inicio del tratamiento; 8 pacientes eran mujeres y 10 eran varones; el 100 % eran de raza blanca. Las reacciones adversas que se informaron en dos o más pacientes ( $\geq 11$  %) se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1 Reacciones adversas ocurridas en  $\geq 11$  % de los pacientes pediátricos con insuficiencia corticosuprarrenal tratados con ALKINDI SPRINKLE durante un máximo de 29 meses**

Reacciones adversas	N = 18 (%)
Pirexia	10 (56)
Gastroenteritis	9 (50)
Infección viral de las vías respiratorias superiores	8 (44)
Vómitos	7 (39)
Infección viral	6 (33)
Conjuntivitis	5 (28)
Otitis media viral	3 (17)
Amigdalitis	3 (17)
Aumento de la temperatura corporal	2 (11)
Bronquitis	2 (11)
Caries dental	2 (11)
Diarrea	2 (11)
Operación genitourinaria	2 (11)
Faringitis	2 (11)
Infección de las vías respiratorias	2 (11)
Rinitis	2 (11)

## 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos y adultos asociadas al uso de corticosteroides se identificaron en la literatura médica y en informes posteriores a la comercialización. Debido a que algunas de estas reacciones se informan de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Las reacciones adversas frecuentes de los corticosteroides incluyen retención de líquidos, alteración de la tolerancia a la glucosa, aumento de la presión arterial, cambios conductuales e inestabilidad emocional, aumento del apetito y aumento de peso.

*Reacciones alérgicas:* anafilaxia, angioedema

*Cardiovasculares:* bradicardia, paro cardíaco, arritmias cardíacas, agrandamiento cardíaco, síncope circulatorio, insuficiencia cardíaca congestiva, embolia grasa, hipertensión, miocardiopatía hipertrófica en bebés prematuros, rotura miocárdica tras infarto de miocardio reciente, edema pulmonar, síncope, taquicardia, tromboembolia, tromboflebitis, vasculitis

*Dermatológicas:* acné, dermatitis alérgica, atrofia cutánea y subcutánea, sequedad del cuero cabelludo, edema, eritema facial, hiperpigmentación o hipopigmentación, cicatrización de heridas deficiente, aumento de la sudoración, Petequias y equimosis, erupción cutánea, abscesos estériles, estrías, inhibición de reacciones a pruebas en la piel, piel fina y frágil, debilitamiento del cabello en el cuero cabelludo, urticaria

*Endocrinas:* depósitos de grasa anómalos, disminución de la tolerancia a los carbohidratos, desarrollo de estado cushingoide, hirsutismo, manifestaciones de diabetes mellitus latente y aumento de los requisitos de insulina o agentes hipoglucémicos orales en diabéticos, irregularidades menstruales, caras de luna, falta de respuesta hipofisaria y corticosuprarrenal secundaria (particularmente en momentos de estrés, como en un traumatismo, cirugía o enfermedad), supresión del crecimiento en pacientes pediátricos

*Alteraciones de líquidos y electrolitos:* retención de líquidos, pérdida de potasio, hipertensión, alcalosis hipopotasémica, retención de sodio

*Gastrointestinales:* distensión abdominal, aumento de los niveles séricos de las enzimas hepáticas (usualmente reversible tras la discontinuación), hepatomegalia, hipo, malestar general, náuseas, pancreatitis, úlcera péptica con posible perforación y hemorragia, esofagitis ulcerosa

*Generales:* aumento del apetito y aumento de peso

*Metabólicas:* equilibrio de nitrógeno negativo debido a catabolismo proteico

*Musculoesqueléticas:* osteonecrosis de la cabeza femoral y humeral, artropatía similar a Charcot, pérdida de masa muscular, debilidad muscular, osteoporosis, fractura patológica de huesos largos, miopatía por corticosteroides, rotura de tendones, fracturas vertebrales por compresión

*Neurológicas:* aracnoiditis, convulsiones, depresión, inestabilidad emocional, euforia, dolor de cabeza, aumento de la presión intracraneal con papiledema (seudotumor cerebral) usualmente después de la discontinuación del tratamiento, insomnio, meningitis, cambios del estado de ánimo, neuritis, neuropatía, paraparesia/paraplejía, parestesia, cambios de la personalidad, trastornos sensoriales, vértigo

*Oftálmicas:* exoftalmia, glaucoma, aumento de la presión intraocular, cataratas subcapsulares posteriores y coriorretinopatía serosa central

*Relacionadas con la reproducción:* alteración de la motilidad y la cantidad de espermatozoides

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

**Tabla 2 Interacciones farmacológicas con ALKINDI SPRINKLE**

<b>Inhibidores de CYP3A4</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	La hidrocortisona es metabolizada por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La administración concomitante de inhibidores de CYP3A4 puede dar lugar a aumentos de las concentraciones séricas de ALKINDI SPRINKLE e incrementar el riesgo de reacciones adversas asociadas al uso de dosis excesivas.
<i>Intervención:</i>	El uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 puede requerir una disminución de la dosis de ALKINDI SPRINKLE.
<i>Ejemplos:</i>	<i>Antifúngicos:</i> itraconazol, posaconazol, voriconazol <i>Antibióticos:</i> eritromicina y claritromicina <i>Antirretrovirales:</i> ritonavir Jugo de pomelo
<b>Inductores de CYP3A4</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	La hidrocortisona es metabolizada por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La administración concomitante de inductores de CYP3A4 puede dar lugar a disminuciones de las concentraciones séricas de ALKINDI SPRINKLE e incrementar el riesgo de reacciones adversas, incluida la crisis suprarrenal.
<i>Intervención:</i>	El uso concomitante de inductores de CYP3A4 puede requerir un aumento de la dosis de ALKINDI SPRINKLE.
<i>Ejemplos:</i>	<i>Anticonvulsivos:</i> fenitoína, carbamazepina y oxcarbazepina <i>Antibióticos:</i> rifampicina y rifabutina <i>Barbitúricos:</i> fenobarbital y primidona <i>Antirretrovirales:</i> efavirenz y nevirapina
<b>Estrógeno y medicamentos que contienen estrógeno</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	El estrógeno oral y los anticonceptivos orales que contienen estrógeno pueden interactuar con la hidrocortisona aumentando la concentración sérica de globulina fijadora de cortisol (CBG). El uso concomitante puede reducir la eficacia de ALKINDI SPRINKLE mediante la unión y el retraso o la prevención de la absorción.
<i>Intervención:</i>	El uso concomitante de estrógeno/medicamentos que contienen estrógeno puede requerir un aumento en la dosis de ALKINDI SPRINKLE.
<b>Antidiabéticos</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	Los corticosteroides en dosis suprafisiológicas pueden aumentar las concentraciones de glucosa en sangre.
<i>Intervención:</i>	El uso de ALKINDI SPRINKLE en dosis suprafisiológicas puede requerir un ajuste de dosis de los antidiabéticos.
<b>Anticoagulantes</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	El uso concomitante de warfarina y corticosteroides suele provocar inhibición de la respuesta a la warfarina, aunque ha habido algunos informes contradictorios.
<i>Intervención:</i>	Supervisar los índices de coagulación en pacientes que reciben ALKINDI SPRINKLE y warfarina de forma concomitante para mantener el efecto anticoagulante deseado.
<b>Ciclosporina</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	El aumento de la actividad de la ciclosporina y de los corticosteroides puede ocurrir cuando los dos se usan de forma simultánea. Se han informado convulsiones con el uso concomitante.
<i>Intervención:</i>	Supervisar a los pacientes que reciben ALKINDI SPRINKLE y ciclosporina de forma concomitante.

<b>Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	El uso concomitante de AINE y corticosteroides aumenta el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales. La aspirina debe usarse con precaución junto con los corticosteroides en la hipoprotrombinemia. La depuración de salicilatos puede incrementarse con el uso concomitante de corticosteroides; esto podría reducir los niveles séricos de salicilatos o aumentar el riesgo de toxicidad por salicilatos cuando se retira el corticosteroide.
<i>Intervención:</i>	Supervisar a los pacientes que reciben ALKINDI SPRINKLE y AINE de forma concomitante.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

La insuficiencia corticosuprarrenal no tratada durante el embarazo puede dar lugar a una tasa elevada de complicaciones, incluida la mortalidad materna. No se espera que el uso de dosis fisiológicas de hidrocortisona cause defectos congénitos importantes, aborto espontáneo y resultados adversos maternos y fetales. Los datos disponibles de estudios de observación con el uso de hidrocortisona en el embarazo no han identificado un riesgo claro asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales (*consultar Datos*).

Se desconoce el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

#### Datos

##### *Datos en seres humanos*

Los datos disponibles de estudios de observación con el uso de hidrocortisona en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo claro asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. La evidencia de estudios epidemiológicos publicados indica que puede haber un pequeño aumento del riesgo de labio leporino con o sin fisura palatina asociado al uso de corticosteroides sistémicos en el primer trimestre en pacientes embarazadas. Sin embargo, los datos son limitados e informan hallazgos contradictorios, y los estudios tienen importantes limitaciones metodológicas, incluido el diseño no aleatorizado, la recopilación de datos retrospectiva, la falta de datos de la respuesta a la dosis y la incapacidad para controlar los factores de confusión, como enfermedad materna subyacente y uso de medicamentos concomitantes. Además, a diferencia de otros corticosteroides, la placenta desactiva la hidrocortisona mediante enzimas y, por tanto, limita la exposición fetal.

##### *Datos en animales*

Se ha demostrado que los corticosteroides son teratogénicos en muchas especies cuando se administran en dosis equivalentes a la dosis humana. Los estudios con animales en los que se han administrado corticosteroides a conejos, ratones y ratas hembra preñadas sin insuficiencia corticosuprarrenal han dado lugar a una mayor incidencia de fisura palatina en las crías.

### **8.2 Lactancia**

#### Resumen de riesgos

El cortisol está presente en la leche humana. No se espera que el uso de hidrocortisona a una dosis fisiológica para la insuficiencia corticosuprarrenal afecte de forma negativa al bebé lactante o la producción de leche. No hay datos sobre la presencia de hidrocortisona en la leche materna, el efecto en el bebé lactante ni en la producción de leche. Se deben considerar los beneficios de la lactancia para la salud y el desarrollo, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir ALKINDI SPRINKLE y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante a partir de ALKINDI SPRINKLE o de la afección materna subyacente.

## 8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de ALKINDI SPRINKLE en pacientes pediátricos para la terapia de reemplazo de la insuficiencia corticosuprarrenal, y la información sobre este uso se analiza a lo largo de la ficha técnica. El uso de ALKINDI SPRINKLE en pacientes pediátricos está respaldado por el uso en pacientes pediátricos para la insuficiencia corticosuprarrenal con otro medicamento con hidrocortisona, junto con datos de farmacocinética y seguridad complementarios en 24 pacientes pediátricos con insuficiencia corticosuprarrenal. No se identificaron reacciones adversas nuevas (*consultar Reacciones adversas [6] y Farmacología clínica [12.3]*). ALKINDI SPRINKLE son gránulos orales contenidos en cápsulas que deben abrirse y no tragarse enteras para administrar los gránulos. Además, los gránulos de ALKINDI SPRINKLE no se deben administrar a través de sondas nasogástricas o gástricas, ya que pueden causar bloqueo de la sonda (*consultar Posología y administración [2.2]*).

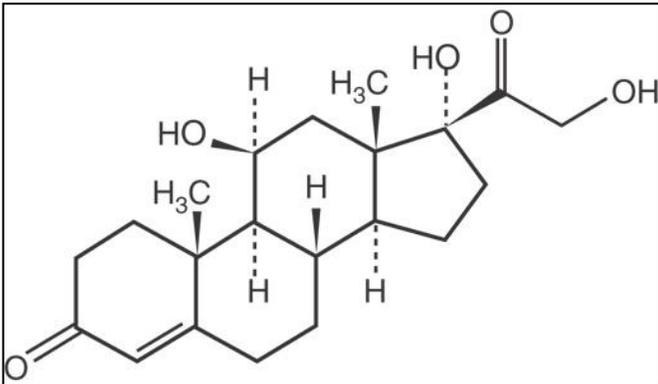
## 10 SOBREDOSIS

El tratamiento de la sobredosis aguda es mediante terapia de apoyo y sintomática.

## 11 DESCRIPCIÓN

ALKINDI SPRINKLE contiene hidrocortisona, un corticosteroide, también conocido como cortisol. El nombre químico de la hidrocortisona es  $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi-pregn-4-ene-3,20-diona; la fórmula química es  $C_{21}H_{30}O_5$  y el peso molecular es  $362 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . La hidrocortisona es un polvo blanco o casi blanco soluble en el rango de pH de 1 a 7.

### Fórmula estructural de la hidrocortisona:



ALKINDI SPRINKLE son gránulos orales contenidos en cápsulas duras. Los componentes inactivos de los gránulos son celulosa microcristalina, hipromelosa, estearato de magnesio y etilcelulosa, y la envoltura de la cápsula contiene hipromelosa. La tinta de impresión contiene goma laca, propilenglicol y solución concentrada de amoníaco. La tinta de impresión también contiene óxido de hierro rojo, hidróxido de potasio para 0.5 mg (rojo), indigotina para 1 mg (azul), indigotina, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio para 2 mg (verde) y dióxido de titanio, óxido de hierro negro, hidróxido de potasio para 5 mg (gris).

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

La hidrocortisona es un glucocorticoide. Los glucocorticoides y los corticosteroides producen efectos metabólicos variados. Además, modifican las respuestas inmunitarias del cuerpo a diversos estímulos.

### 12.2 Farmacodinámica

Los glucocorticoides naturales (hidrocortisona y cortisona), que también tienen propiedades de retención de sal, se utilizan como terapia de reemplazo en estados de deficiencia corticosuprarrenal.

### 12.3 Farmacocinética

### Absorción

Luego de la administración oral, una dosis de ALKINDI SPRINKLE de 4 x 5 mg tuvo una biodisponibilidad de aproximadamente el 87 % en comparación con la hidrocortisona intravenosa en voluntarios varones adultos sanos con supresión de dexametasona. La mediana del tiempo hasta la concentración sérica máxima ( $T_{m\acute{a}x.}$ ) fue 0.75 horas después de la administración oral de la dosis.

En un estudio abierto y de dosis única en 24 pacientes pediátricos con insuficiencia corticosuprarrenal, ALKINDI SPRINKLE (1-4 mg en función del área de superficie corporal) aumentó los niveles de cortisol desde el inicio hasta la mediana del nivel de cortisol 19.4 mcg/dl (rango de 12.5 a 52.4 mcg/dl) en la  $C_{m\acute{a}x.}$  (60 minutos después de la dosis).

### *Efecto de los alimentos*

La administración conjunta de ALKINDI SPRINKLE con alimentos blandos (yogur y puré de frutas) se ha estudiado en voluntarios varones adultos sanos, donde se demostró que es bioequivalente a la administración de gránulos secos directamente en la parte posterior de la lengua.

### Distribución

El 90 % o más de la hidrocortisona circulante se une de forma reversible a las proteínas.

La unión se representa por dos fracciones de proteínas. Una globulina de unión a corticosteroides es una glucoproteína; la otra es albúmina.

### Eliminación

La hidrocortisona se metaboliza en el hígado y en la mayoría de los tejidos del cuerpo en formas hidrogenadas y degradadas como tetrahidrocortisona y tetrahidrocortisol que se excretan en la orina, principalmente conjugadas como glucurónidos, junto con una proporción muy pequeña de hidrocortisona sin cambios.

La semivida terminal de la hidrocortisona es de alrededor de 1.5 horas tras la administración de dosis intravenosa y oral de comprimidos de hidrocortisona y de ALKINDI SPRINKLE en voluntarios varones adultos sanos con supresión de dexametasona.

## **13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

No se han realizado estudios adecuados en animales con hidrocortisona para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico. Se ha demostrado que los corticosteroides deterioran la fertilidad en ratas macho.

## **16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

Los gránulos orales de ALKINDI SPRINKLE se presentan como gránulos blancos o blanquecinos en cápsulas transparentes de la siguiente manera:

<b>Concentración</b>	<b>Impresión en las cápsulas</b>	<b>Cantidad en el frasco</b>	<b>Código Nacional de Medicamentos</b>
0.5 mg	"INF-0.5" en tinta roja	50 cápsulas	71863-109-50
1 mg	"INF-1.0" en tinta azul	50 cápsulas	71863-110-50
2 mg	"INF-2.0" en tinta verde	50 cápsulas	71863-111-50
5 mg	"INF-5.0" en tinta gris	50 cápsulas	71863-112-50

Almacenar a temperatura ambiente controlada (USP) de 20 °C a 25 °C (68 °F a 77 °F). Se permiten oscilaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F). Almacenar en el frasco original para protegerlo de la luz.

Una vez abierto el frasco, usar las cápsulas en un plazo de 60 días.

## **17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

Aconsejar al cuidador o al paciente que lean la Información para el paciente (Guía del medicamento) aprobada por la FDA.

### Información sobre la administración

Informar al paciente o al cuidador que ALKINDI SPRINKLE es una formulación granulada contenida en una cápsula. No tragar la cápsula. No masticar ni triturar los gránulos. Abrir la cápsula y administrar los gránulos directamente en la boca del paciente. De manera alternativa, espolvorear los gránulos en un alimento blando y administrarlo de inmediato ya que la cubierta que enmascara el gusto puede disolverse en tan solo 5 minutos. Evitar mojar la cápsula, ya que esto puede hacer que algunos gránulos se adhieran a la cápsula. Inmediatamente después de la administración, tomar un sorbo de líquido para asegurar que se hayan tragado todos los gránulos. (*consultar Posología y administración [2.2]*).

### Crisis suprarrenal

Informar al paciente o al cuidador que el infratratamiento o la discontinuación repentina de ALKINDI SPRINKLE puede provocar síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal, crisis suprarrenal y la muerte. Aconsejar al cuidador que la posible inexactitud de la posología de los preparados de hidrocortisona oral manipulados (por ejemplo, comprimidos divididos o triturados o suspensión compuesta) puede dar lugar a diferencias. Cuando se cambie el tratamiento de hidrocortisona oral convencional a ALKINDI SPRINKLE, advertir al paciente o al cuidador que esto podría tener consecuencias clínicas no deseadas y recomendar una estrecha vigilancia de los pacientes después del cambio. Informar al paciente o al cuidador que se comuniquen con su proveedor de atención médica si tiene vómitos prolongados, está gravemente enfermo o no puede tomar medicamentos orales (*consultar Advertencias y precauciones [5.1]*).

### Infecciones

Informar al paciente o al cuidador que las dosis excesivas de corticosteroides pueden aumentar el riesgo de infecciones. Informar al paciente o al cuidador que puede ser aceptable la administración de vacunas elaboradas con microbios vivos. Indicar al paciente o al cuidador que se comuniquen con su proveedor de atención médica si se presenta alguna infección (*consultar Advertencias y precauciones [5.2]*).

### Retraso del crecimiento

Analizar con el cuidador que el uso a largo plazo de corticosteroides en dosis excesivas puede provocar retraso del crecimiento en pacientes pediátricos (*consultar Advertencias y precauciones [5.3]*).

### Síndrome de Cushing

Informar a los pacientes y cuidadores que el uso prolongado de corticosteroides en dosis suprafisiológicas puede causar síndrome de Cushing y que los síntomas y signos incluyen aumento de peso, disminución de la velocidad de aumento de la estatura, hiperglucemia, hipertensión, edema, formación de hematomas con facilidad, debilidad muscular, cara redonda enrojecida, depresión o inestabilidad emocional (*consultar Advertencias y precauciones [5.4]*).

### Disminución de la densidad mineral ósea

Informar al paciente o al cuidador que los corticosteroides disminuyen la formación ósea y aumentan la resorción ósea que puede provocar osteoporosis (*consultar Advertencias y precauciones [5.5]*).

### Reacciones adversas psiquiátricas

Informar al paciente o al cuidador que el uso de corticosteroides puede estar asociado a reacciones adversas psiquiátricas graves como euforia, manía, psicosis con alucinaciones o depresión. Indicar a los cuidadores y/o a los pacientes que busquen asesoramiento médico si presentan síntomas psiquiátricos (*consultar Advertencias y precauciones [5.6]*).

### Reacciones adversas oftálmicas

Informar a los pacientes o cuidadores que se han informado efectos oftálmicos como cataratas, glaucoma o coriorretinopatía serosa central con el uso prolongado de corticosteroides en dosis altas. Indicar a los

pacientes o cuidadores que informen cualquier alteración visual o de visión borrosa a su proveedor de atención médica (*consultar Advertencias y precauciones [5.7]*).

#### Reacciones adversas gastrointestinales

Analizar con los pacientes o cuidadores que el uso de corticosteroides puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal en determinados trastornos gastrointestinales (*consultar Advertencias y precauciones [5.8]*).

#### Excreción de gránulos

A veces pueden observarse gránulos de ALKINDI SPRINKLE en las heces, ya que el centro del gránulo no se absorbe en el intestino después de que se ha liberado el principio activo. Informar a los pacientes o cuidadores que esto no significa que el medicamento no sea eficaz y que no debe tomar otra dosis.

ALKINDI SPRINKLE es fabricado para Eton Pharmaceuticals, Inc. por Glatt Pharmaceutical Services GmbH & Co. KG Werner-Glatt-Strasse 1, Binzen, Baden-Wuerttemberg, 79589, Alemania.

ALKINDI® es una marca registrada de Diurnal Limited.

ALKINDI está cubierto por las siguientes patentes estadounidenses: 9,649,280; 9,675,559; 9,717,740; y otras patentes en otros países de todo el mundo.

ALKINDI SPRINKLE es distribuido en los EE. UU. por Eton Pharmaceuticals, Inc. bajo licencia de Diurnal Limited.

Es posible que se haya actualizado la documentación sobre este producto. Para obtener la ficha técnica más reciente, visite [www.alkindisprinkle.com](http://www.alkindisprinkle.com).