



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Depo-Medrol® 40 mg/mL Suspensión inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente Activo: Acetato de metilprednisolona

Cada mL de DEPO-MEDROL contiene 40 mg de acetato de metilprednisolona, equivalente a 40 mg/mL de acetato de metilprednisolona, respectivamente.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión acuosa estéril inyectable

## 4. DETALLES CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones Terapéuticas

#### A. Para la administración intramuscular

Si la terapia oral no es factible o si la concentración, forma de la dosificación y la ruta de administración del medicamento se presenta como un tratamiento razonable para la condición, el uso intramuscular de acetato de metilprednisolona, se indica como sigue:

#### *Trastornos endocrinos*

- En la insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria la hidrocortisona o cortisona es el medicamento de opción; pueden usarse los análogos sintéticos junto con mineralocorticoides cuando sean aplicables. En la infancia, la suplementación del mineralocorticoide es de particular importancia.
- En la insuficiencia suprarrenal aguda (hidrocortisona o cortisona es la droga de opción), la suplementación del mineralocorticoide puede ser necesario, particularmente cuando se usan los análogos sintéticos).
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Hipercalcemia asociada con el cáncer
- Tiroiditis no supurativa

#### *Trastornos reumatológicos*

Como terapia adjunta para la administración a corto plazo (el curso del paciente sobre un episodio agudo o exacerbación) en:

- Osteoartritis postraumática
- Epicondilitis

- Sinovitis aguda
- Tenosinovitis no específica aguda
- La artritis reumatoide incluso artritis reumatoide juvenil (casos seleccionados pueden requerir terapia de mantenimiento de dosis baja)
- Artritis psoriásica
- Artritis gotosa aguda
- Espondilitis anquilosante
- Bursitis aguda o subaguda

#### *Enfermedades del colágeno*

Durante una exacerbación o como terapia de mantenimiento en los casos seleccionados de:

- Lupus eritematoso sistémico
- Dermatomiositis sistémica (polimiositis)
- Carditis reumática aguda

#### *Enfermedades dermatológicas*

- Pénfigo buloso
- Dermatitis herpetiforme bullosa
- Eritema multiforme severo (Síndrome Stevens-Johnson)
- Dermatitis seborreica severa
- Dermatitis exfoliativa
- Micosis fungoide
- Psoriasis severa

#### *Estados alérgicos*

El control de condiciones alérgicas severas o incapacitantes intratables para los ensayos adecuados de tratamiento convencional en:

- Asma bronquial
- Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos
- Dermatitis de contacto
- Reacciones urticales por transfusiones
- Dermatitis atópica
- Edema laríngeo agudo no-infeccioso (la epinefrina es el medicamento de primera opción)
- Enfermedad del suero
- Rinitis alérgica

#### *Enfermedades oftálmicas*

Procesos alérgicos e inflamatorios agudos y crónicos severos que involucran el ojo, como:

- Herpes zoster oftálmico
- Reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos
- Iritis, iridociclitis
- Inflamación del segmento anterior
- Corioretinitis
- Conjuntivitis alérgica

- Uveítis posterior difusa
- Úlceras marginales corneales alérgicas
- Neuritis óptica
- Queratitis

#### *Enfermedades gastrointestinales*

Estabilizar el paciente durante un período crítico de la enfermedad en:

- Colitis ulcerativa (terapia sistémica)
- Enteritis regional (terapia sistémica)

#### *Enfermedades respiratorias*

- Tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada cuando es usado concomitantemente con una quimioterapia antituberculosa apropiada
- Sarcoidosis sintomática
- Beriliosis
- Síndrome de Loeffler (no manejable por otros medios)
- Neumonitis por aspiración

#### *Desórdenes hematológicos*

- Anemia hemolítica adquirida (autoinmune)
- Eritroblastopenia (anemia eritrocitaria)
- Trombocitopenia secundaria en adultos
- Anemia hipoplásica congénita (eritroide)

#### *Enfermedades neoplásicas*

Para el manejo paliativo de:

- Leucemias y linfomas
- Leucemia aguda de la infancia

#### *Estados edematosos*

- Inducir diuresis o remisión de proteinuria en el síndrome nefrótico, sin uremia, del tipo idiopático o debido a lupus eritematoso.

#### *Sistema nervioso*

- Exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple.

#### *Misceláneo*

- La meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente cuando se usa concomitantemente con la quimioterapia antituberculosa apropiada.
- La triquinosis con compromiso neurológico o miocárdico.

**B. Para administración intra-sinovial o tejidos blandos incluso periarticular e intrabursal (*ver advertencias*)**

Depo-Medrol se indica como terapia adjunta para la administración a corto plazo (curso del paciente sobre un episodio agudo o exacerbación) en:

- Sinovitis de osteoartritis
- Epicondilitis
- La artritis reumatoide
- Tenosinovitis aguda no específica
- Bursitis aguda y subaguda
- Osteoartritis post-traumática
- Artritis gotosa aguda

### **C. Para la administración intralesional**

Depo-Medrol se indica para el uso intralesional en las condiciones siguientes:

Queloides, hipertrofia localizada, infiltrado, lesiones inflamatorias de:

- El liquen plano, placas psoriásicas
- Lupus eritematoso discoide
- Granuloma anular
- Necrobiosis lipódica diabetorum
- Liquen simplex crónico (neurodermatitis)
- Alopecia areata

Depo-Medrol también puede ser útil en tumores císticos o en aponeurosis o tendón (ganglios).

### **D. Para uso intra-rectal**

La colitis ulcerativa.

## **4.2 Posología y método de administración**

Debido a posibles incompatibilidades físicas, acetato de metilprednisolona no debe diluirse o mezclarse con otras soluciones. Las suspensiones parenterales deben ser inspeccionadas visualmente para detectar cualquier partícula extraña y decoloración antes de la administración cada vez que el medicamento y el envase lo permita.

### **Administración para lograr efectos locales**

La terapia con acetato de metilprednisolona no excluye la necesidad de implementar las medidas convencionales usualmente empleadas. Aunque este método de tratamiento mejorará los síntomas, no representa en ningún sentido una cura y la hormona no tiene efecto alguno sobre la causa de la inflamación.

#### **1. Artritis reumatoide y osteoartritis.**

La dosis para administración intra-articular depende del tamaño de la articulación y varía con la severidad de la condición de un paciente en particular. En casos crónicos, las inyecciones pueden repetirse a intervalos que van desde una a cinco o más semanas, dependiendo del grado de alivio obtenido con la inyección inicial.

Las dosis indicadas en la siguiente Tabla se suministran a manera de guía general:

**Tabla 1. Guías generales para la dosificación**

<b>Tamaño de la Articulación</b>	<b>Ejemplos</b>	<b>Rango de Dosificación</b>
Grande	Rodilla Tobillo Hombro	20-80 mg
Mediana	Codo Muñeca	10-40 mg
Pequeña	Metacarpofalángica Interfalángica Esternoclavicular Acromioclavicular	4-10 mg

Procedimiento:

Se recomienda revisar la anatomía de la articulación involucrada antes de intentar la inyección intra-articular. Con el fin de obtener un pleno efecto antiinflamatorio, es importante que la inyección se lleve a cabo dentro del espacio sinovial. Empleando la misma técnica estéril usada para la punción lumbar, se inserta rápidamente una aguja estéril calibre 20 - 24 (acoplada a una jeringa seca) dentro de la cavidad sinovial. La infiltración de procaína es electiva. La aspiración de unas pocas gotas de fluido articular con una jeringa sirve para comprobar que la aguja ha penetrado el espacio articular. *El sitio de inyección para cada articulación es aquel lugar en donde la cavidad sinovial es más superficial y más libre de grandes vasos y nervios.* Con la aguja en el lugar, se retira la jeringa de aspiración y se sustituye por una segunda jeringa que contenga la cantidad deseada de DEPO-MEDROL. Se retrae luego el émbolo ligeramente hacia fuera a fin de aspirar fluido sinovial y asegurarse de que la aguja se encuentra todavía en el espacio sinovial. Después de la inyección, la articulación se mueve suavemente unas pocas veces a fin de ayudar a mezclar el fluido sinovial y la suspensión. El sitio se cubre con un pequeño vendaje estéril.

Entre los sitios apropiados para la inyección intra-articular se incluyen la rodilla, tobillo, muñeca, codo, hombro y las articulaciones interfalángicas y de la cadera, debido a que ocasionalmente se pueden encontrar dificultades para entrar en la articulación de la cadera, deberán tomarse precauciones a fin de evitar punzar cualquiera de los vasos sanguíneos grandes del área. Las articulaciones no apropiadas para la inyección son aquellas anatómicamente inaccesibles, tales como las articulaciones espinales y especialmente las articulaciones sacroilíacas que no poseen espacios sinoviales. Los fracasos de los tratamientos son con mucha frecuencia el resultado de la penetración fallida al espacio articular. Poco o ningún beneficio podrá obtenerse luego de la inyección en el tejido aledaño. Si se presentan fracasos cuando las inyecciones se colocan certeramente en los espacios sinoviales, según se determina por la aspiración de fluido, las inyecciones repetidas usualmente serán inocuas.

La terapia local no altera el proceso de la enfermedad subyacente y siempre que sea posible, deberá emplearse la terapia integral incluyendo fisioterapia y corrección ortopédica.

Luego de la terapia intra-articular con corticosteroides, deberán tomarse precauciones a fin de evitar el exceso de trabajo de las articulaciones en las cuales se obtenga algún beneficio sintomático. La negligencia en esta materia puede dar cabida a un incremento en el deterioro de la articulación el cual sobrepasará más que los efectos beneficiosos del esteroide.

No deberán inyectarse articulaciones inestables. La repetida inyección intra-articular puede en algunos casos dar como resultado inestabilidad de la articulación. Se recomienda el seguimiento con rayos X en casos seleccionados a fin de detectar deterioro.

Si se utiliza un anestésico local antes de la inyección de Depo-Medrol, deberá leerse cuidadosamente el inserto de literatura del anestésico y observar las precauciones contenidas.

## 2. Bursitis.

Debe prepararse de manera estéril el área aledaña al sitio de inyección y hacerse un habón en el sitio con una solución de clorhidrato de procaína al 1 %. Se inserta dentro de la bursa una aguja calibre 20 a 24 acoplada a una jeringa seca y se aspira el fluido. La aguja se deja en el lugar y se cambia la jeringa de aspiración por una jeringa pequeña que contenga la dosis deseada. Después de la inyección, se retira la aguja y se aplica un pequeño vendaje.

## 3. Efectos locales misceláneos:

### Gangliones, tendinitis, epicondilitis.

En el tratamiento de condiciones tales como la tendinitis o tenosinovitis, luego de la aplicación de un antiséptico apropiado a la piel involucrada, deberán tomarse precauciones con el fin de inyectar la suspensión en la vaina del tendón y no en la sustancia del tendón. El tendón puede palparse fácilmente cuando se coloca en posición de estiramiento. En el caso del tratamiento de condiciones tales como la epicondilitis, deberá marcarse cuidadosamente el área de mayor sensibilidad al tacto e infiltrarse la suspensión en dicha área. En el caso de los gangliones (quistes sinoviales) en las vainas de los tendones, la suspensión se inyecta directamente en el quiste. En muchos casos, la administración de una sola inyección causa una marcada reducción en el tamaño del tumor quístico y puede efectuar su desaparición.

Las dosis usadas para el tratamiento de las diversas condiciones de las estructuras tendinosas o de bursas listadas anteriormente varían con la condición a ser tratada y oscilan entre 4 y 30 mg. En el caso de las condiciones recurrentes o crónicas, puede ser necesario el uso de repetidas inyecciones.

Deberán observarse las precauciones usuales sobre esterilidad, obviamente, con cada inyección.

## 4. Inyecciones de efecto local en condiciones dermatológicas.

Luego de la limpieza con un apropiado antiséptico tal como alcohol al 70%, se inyectan 20 a 60 mg en la lesión. Puede ser necesario distribuir las dosis de 20 a 40 mg mediante repetidas inyecciones locales en el caso de lesiones grandes. Deberán tomarse precauciones a fin de evitar la inyección de suficiente material como para causar el blanqueamiento debido a que éste puede ir seguido por la formación de un pequeño esfacelo. Usualmente se emplean de 1 a 4 inyecciones, los intervalos entre inyecciones varían con el tipo de lesión objeto de tratamiento y la duración de la mejoría producida por la inyección inicial.

## **Administración para lograr efectos sistémicos**

La dosificación intramuscular variará con la condición a ser tratada. Si se desea un efecto prolongado, la dosis semanal puede calcularse multiplicando la dosis diaria oral por 7 y aplicar a manera de una inyección intramuscular singular.

La dosificación debe individualizarse de acuerdo con la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente. En lactantes y niños, la dosificación recomendada tendrá que reducirse, pero la dosificación deberá ajustarse según la severidad de la condición en lugar de ceñirse estrictamente a las proporciones indicadas según edad o peso corporal.

La terapia hormonal debe considerarse como coadyuvante y no como reemplazo de la terapia convencional. La dosificación debe disminuirse o suspenderse gradualmente cuando el medicamento se haya suministrado por un tiempo superior al de unos pocos días. La severidad, pronóstico y duración esperada de la enfermedad y la reacción del paciente a la medicación son factores primordiales a tener en cuenta al momento de determinar la dosificación. El tratamiento deberá discontinuarse en caso de que se observe un período de remisión espontánea en una condición crónica. Deberán efectuarse estudios de laboratorio, tales como análisis de orina, glucemia postprandial a las dos horas, determinación de la presión sanguínea y peso corporal y deberán tomarse placas de rayos X de tórax a intervalos regulares durante la terapia prolongada. Es aconsejable tomar placas de rayos X del tracto GI superior en pacientes con antecedentes de úlcera o de dispepsia significativa.

En pacientes con síndrome adrenogenital, una sola inyección intramuscular de 40 mg cada dos semanas puede ser lo adecuado. Para la terapia de mantenimiento de pacientes con artritis reumatoide, la dosis intramuscular semanal variará entre 40 a 120 mg. La dosificación usual en aquellos pacientes con lesiones dermatológicas que hayan respondido a la terapia de corticoides sistémicos se sitúa entre 40 y 120 mg de acetato de metilprednisolona administrados intramuscularmente a intervalos semanales durante una a cuatro semanas. En la dermatitis aguda severa ocasionada por hiedra venenosa, el alivio puede observarse dentro de las 8 a 12 horas siguientes a la administración intramuscular de una dosis única de 80 a 120 mg. En la dermatitis crónica por contacto, puede ser necesaria la aplicación de repetidas inyecciones a intervalos de 5 a 10 días. En el caso de la dermatitis seborreica, el uso de una dosis semanal de 80 mg puede ser adecuado para controlar dicha condición.

Luego de la administración intramuscular de 80 a 120 mg en pacientes asmáticos, el alivio puede presentarse dentro de las 6 a 48 horas siguientes a la dosificación y persistir durante un periodo que puede oscilar desde varios días hasta dos semanas. Similarmente, en pacientes con rinitis alérgica (fiebre del heno), una dosis intramuscular de 80 a 120 mg puede ser suficiente para obtener alivio de los síntomas catarrales dentro de las seis horas siguientes a la dosificación, persistiendo durante un periodo comprendido entre varios días a tres semanas.

En el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, se ha demostrado que los regímenes intravenosos de metilprednisolona de 500 mg/día o 1000 mg/día durante 3 días o 5 días son eficaces (el acetato de metilprednisolona no debe administrarse por vía intravenosa). Los regímenes orales de metilprednisolona de 500 mg/día durante 5 días o 1000 mg/día durante 3 días también han demostrado ser eficaces.

En el evento en que signos de estrés acompañen la condición a ser tratada, deberá incrementarse la dosificación de la suspensión. Si se necesita un efecto hormonal rápido y de intensidad máxima,

estará indicada la administración intravenosa de la sal succinato de sodio de la metilprednisolona, altamente soluble.

### **Administración intrarectal**

Se ha demostrado que DEPO-MEDROL Suspensión acuosa estéril en dosis de 40 a 120 mg administrados a manera de enemas de retención o mediante goteo continuo con una frecuencia de tres a siete veces por semana durante períodos de dos o más semanas, constituye un coadyuvante útil en el tratamiento de algunos pacientes con colitis ulcerativa. Son muchos los pacientes que pueden ser controlados con una dosis de 40 mg de Depo-Medrol administrada en 30 a 300 mL de agua dependiendo del grado de compromiso de la mucosa colónica inflamada. Obviamente, podrán instaurarse otras medidas terapéuticas aceptadas en la práctica médica.

### **4.3 Contraindicaciones**

Depo-Medrol está contraindicado:

- En pacientes con infecciones fúngicas sistémicas
- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o cualquier componente de la formulación
- Para el uso por vía intratecal de la administración
- Para el uso por vía epidural de la administración
- Para el uso por la vía de administración intravenosa

La administración de vacunas vivas o vacunas vivas atenuadas, están contraindicadas en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

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

#### Formulación MGPC (cloruro de miristil gamma picolinio)

Este producto no es apto para administración de multidosis. Luego de la administración de la dosis en cuestión, deben desecharse los restos de suspensión.

El uso de multidosis de acetato de metilprednisolona en un solo vial requiere un cuidado especial para evitar la contaminación. Aunque inicialmente es estéril, cualquier uso de viales multidosis puede conducir a la contaminación a menos que una técnica aséptica se observe. Es necesario un cuidado especial, como el uso de jeringas y agujas estériles.

Al mismo tiempo que los cristales de esteroides suprarrenales en la dermis suprimen la reacción inflamatoria, estos pueden causar la desintegración de los elementos celulares y cambios fisicoquímicos en la sustancia basal del tejido conjuntivo. Infrecuentemente ocurre como resultante cambios dérmicos y/o subdérmicos que pueden formar depresiones en la piel en el sitio inyección. El grado de esta reacción dependerá de la cantidad de corticoide administrado. La regeneración normal se recupera dentro de unos meses o después de que todos los cristales del esteroide suprarrenal se hayan absorbido.



Para minimizar la incidencia de atrofia dérmica y subdérmica se debe tener cuidado de no exceder las dosis recomendadas y en lo posible realizar múltiples inyecciones pequeñas. La técnica intrasinovial e intramuscular debe incluir las precauciones contra inyección o goteo en la dermis. La inyección en el músculo deltoide debe evitarse debido a una incidencia alta de atrofia subcutánea.

Depo-Medrol no debe administrarse por ninguna ruta diferente a las indicadas. Es indispensable que, durante la administración de Depo-Medrol, se realice la técnica apropiada y se tomen todas las precauciones necesarias para asegurar la aplicación apropiada del medicamento.

Se han reportado varios eventos médicos serios asociados con las vías de administración intratecal/epidural (ver sección 4.8 Reacciones Adversas). Se deben tomar las medidas adecuadas para evitar la inyección intravascular.

#### Advertencias y precauciones generales

Cuando se utilizan viales multidosis, para prevenir la contaminación del contenido es esencial especial cuidado. Existe alguna evidencia de que el cloruro de benzalconio no es un antiséptico adecuado para esterilizar el puerto de viales multidosis. Se recomienda una solución de yodo povidona o similar para limpiar la parte superior del vial antes de la aspiración del contenido. (Ver Advertencias y precauciones especiales para el uso).

Para los corticosteroides por vía parenteral se aplican precauciones adicionales. Un corticosteroide para inyección intra-sinovial puede producir efectos sistémicos así como locales.

Es necesario un examen apropiado de cualquier líquido presente en la articulación para excluir un proceso séptico.

Son sugestivos de artritis séptica un marcado incremento del dolor acompañado por hinchazón local, además de la restricción de la movilidad de las articulaciones, fiebre y malestar general. Si ocurre esta complicación y el diagnóstico de sepsis se confirma, debe ser instituido el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Debe evitarse la inyección local de un esteroide en una articulación previamente infectada.

Los corticosteroides no deben inyectarse en articulaciones inestables.

Es necesaria una técnica estéril para evitar infecciones o contaminación.

Debe ser reconocida la tasa de absorción más lenta por la administración intramuscular.

#### **Efectos inmunosupresores/mayor susceptibilidad a infecciones**

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a la infección, pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Cuando los corticosteroides se usan puede haber disminución de la resistencia y la incapacidad para localizar la infección. Las infecciones con cualquier patógeno, incluyendo virales, bacterianos, hongos, protozoos u organismos helmintos, en cualquier lugar en el cuerpo, puede estar asociada con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, la inmunidad humoral, o función neutrofila. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden ser graves y a veces fatales. Con dosis crecientes de corticosteroides, aumenta la tasa de incidencia en las complicaciones infecciosas.

No use la administración intra-sinovial, intra-bursal o intratendinosa para un efecto local en presencia de una infección aguda.

Las personas que estén con medicamentos que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos. Niños con varicela y sarampión, por ejemplo, pueden tener una evolución más grave o incluso fatal en niños no inmunes o adultos que toman corticoides.

La administración de vacunas vivas o vacunas vivas atenuadas, están contraindicadas en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Pueden ser administradas vacunas muertas o inactivadas a los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides, sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede verse disminuida. Procedimientos indicados de inmunización pueden llevarse a cabo en pacientes que reciben dosis de no- inmunosupresores de corticosteroides.

El uso de corticoides en tuberculosis activa debe ser restringido a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticosteroide se usa para el tratamiento de la enfermedad en conjunto con el régimen apropiado antituberculoso.

Una estrecha observación es necesaria si los corticosteroides están indicados en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina ya que puede ocurrir la reactivación de la enfermedad. Durante el tratamiento prolongado con corticoides, estos pacientes deben recibir quimioprofilaxis.

El sarcoma de Kaposi ha sido reportado que se produce en los pacientes que están recibiendo tratamiento con corticosteroides.

La discontinuación de los corticosteroides puede dar lugar a la remisión clínica.

El papel de los corticosteroides en el shock séptico ha sido controversial. En los primeros estudios se informaron efectos tanto beneficiosos como perjudiciales. Más recientemente, los corticosteroides suplementarios se ha sugerido que son beneficiosos en pacientes con shock séptico establecido que exhiben insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, su uso rutinario en pacientes con shock séptico no se recomienda. Una revisión sistemática de corta duración a altas dosis de corticosteroides no apoya su uso. Sin embargo, los meta-análisis y una revisión sugieren que los cursos más largos (5-11 días) de dosis bajas de corticosteroides podrían reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con shock séptico vasopresor dependiente.

### **Efectos del sistema inmunológico**

Pueden ocurrir reacciones alérgicas. Debido a casos raros de reacciones cutáneas y reacciones anafilácticas/anafilactoides se han producido en pacientes que reciben terapia con corticosteroides, las medidas preventivas adecuadas se deben tomar antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

### **Efectos endocrinos**

Está indicado el incremento de la dosis de rápida acción de corticosteroides antes, durante y después de la situación de estrés en pacientes con tratamiento de corticosteroides sujetos a estrés inusual.

Dosis farmacológicas de corticosteroides administrados durante períodos prolongados puede dar lugar en supresión hipotalámico-hipófisis-suprarrenal (HHS) (insuficiencia suprarrenal secundaria). El grado y la duración de la insuficiencia adrenocortical producida es variable entre los pacientes y depende de la dosis, frecuencia, tiempo de administración y la duración de la terapia glucocorticoidea. Este efecto puede ser minimizado usando el tratamiento en días alternos.

Además, la insuficiencia suprarrenal aguda conduce a un desenlace fatal que puede ocurrir si los glucocorticoides son retirados abruptamente. Insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por medicamentos puede minimizarse mediante la reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la discontinuación de la terapia, por lo tanto, en cualquier situación de estrés que ocurra durante ese período, la terapia hormonal debe ser reiniciada.

También puede ocurrir después de la interrupción abrupta de los glucocorticoides un "síndrome de abstinencia", aparentemente sin relación con la insuficiencia adrenocortical. Este síndrome incluye síntomas tales como: anorexia, náuseas, vómitos, letargo, dolor de cabeza, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Estos efectos son debido al cambio repentino en la concentración de glucocorticoides en lugar de los bajos niveles de corticosteroides.

Debido a que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, los glucocorticoides deben evitarse en pacientes con enfermedad de Cushing.

Hay un mayor efecto de corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo.

### **Metabolismo y nutrición**

Los corticosteroides, incluyendo la metilprednisolona, pueden aumentar la glucosa en sangre, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a diabetes mellitus a aquellos pacientes en terapia con corticosteroides.

### **Efectos psiquiátricos**

Cuando se usa corticosteroides pueden aparecer trastornos psíquicos, que van desde la euforia, insomnio, cambios de humor, cambios de personalidad y depresión severa a manifestaciones psicóticas. Además, la inestabilidad emocional o tendencias psicóticas pueden agravarse por los corticosteroides.

Pueden ocurrir potencialmente con esteroides sistémicos reacciones adversas psiquiátricas graves. Los síntomas suelen aparecer a los pocos días o semanas de iniciar el tratamiento. La mayoría de las reacciones de recuperación tras la reducción o bien retiro de dosis puede ser necesario, a pesar de un tratamiento específico.

Han sido reportados efectos psicológicos con la discontinuación de corticoides; la frecuencia es desconocida. Los pacientes/cuidadores deben ser alertados en buscar atención médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha que el estado de ánimo es deprimido o si tienen ideas suicidas. Los pacientes/cuidadores deben estar atentos a posibles alteraciones psiquiátricas que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la reducción de la dosis/descontinuación de los esteroides sistémicos.

### **Efectos del Sistema nervioso**

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con miastenia gravis (Véase también la declaración de miopatía en la sección de Efectos musculoesqueléticos).

Aunque los ensayos clínicos controlados han demostrado que los corticosteroides son efectivos en la aceleración de la resolución de las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, no muestran que los corticosteroides afectan el resultado final o la historia natural de la enfermedad. Los estudios

muestran que son necesarias dosis relativamente altas de corticosteroides para demostrar un efecto significativo. (Véase Posología y método de administración).

Se han notificado casos de lipomatosis epidural en pacientes que toman corticosteroides, por lo general con el uso de dosis altas a largo plazo.

### **Efectos oculares**

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas posteriores subcapsulares y las cataratas nucleares (especialmente en niños), exoftalmos, o aumento de la presión intraocular, lo que puede provocar glaucoma con posible daño a los nervios ópticos y puede aumentar el establecimiento de infecciones oculares secundarias causadas por hongos o virus.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con herpes simple ocular, debido a la posible perforación corneal.

La terapia con corticosteroides se ha asociado con coriorretinopatía serosa central, que puede conducir al desprendimiento de retina.

### **Efectos cardíacos**

Los efectos adversos de los glucocorticoides sobre el sistema cardiovascular, como la dislipidemia y la hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados con factores de riesgo cardiovascular adicionales a los efectos cardiovasculares, si se utilizan dosis altas y tratamientos prolongados.

En consecuencia, los corticosteroides deben ser empleados con prudencia en estos pacientes y si es necesario se debe prestar atención a la modificación del riesgo y monitoreo cardíaco adicional.

Los corticosteroides sistémicos se debe utilizar con precaución y sólo si es estrictamente necesario, en los casos de insuficiencia cardíaca congestiva.

### **Efectos vasculares**

Se ha informado la aparición de trombosis, incluida tromboembolia venosa, con el consumo de corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben administrarse con precaución en pacientes que presentan o pueden ser propensos a presentar trastornos tromboembólicos.

Los corticosteroides deben ser usados con precaución en pacientes con hipertensión.

### **Efectos gastrointestinales**

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No hay un acuerdo universal sobre si los corticosteroides en sí son responsables de las úlceras pépticas encontradas durante el tratamiento, sin embargo, la terapia con glucocorticoides pueden enmascarar los síntomas de la úlcera péptica, entonces la perforación o hemorragia puede ocurrir sin sentir dolor. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis u otros signos o síntomas asociados con los trastornos gastrointestinales tales como perforación, obstrucción o pancreatitis. En combinación con AINEs, aumenta el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales.

Se deben utilizar con precaución los corticosteroides en la colitis ulcerosa no específica si existe una probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piógena. Cuando se usan esteroides como terapia directa o adjunta también se debe tener precaución en diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente,

## **Efectos hepatobiliares**

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles después de la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, el monitoreo adecuado es necesario.

## **Efectos musculoesqueléticos**

Una miopatía aguda ha sido reportada con el uso de dosis altas de corticosteroides, lo que suele suceder en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (por ejemplo, la miastenia gravis), o en pacientes en tratamiento concomitante con anticolinérgicos, tales como fármacos bloqueantes neuromusculares (por ejemplo, bromuro de pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede involucrar músculos oculares y respiratorios y puede dar lugar a cuadriparesia. Puede ocurrir la elevación de la creatina quinasa. La mejoría clínica o la recuperación después de dejar los corticosteroides pueden requerir semanas o años.

La osteoporosis es un efecto adverso común, pero reconocido infrecuentemente con el uso a largo plazo de grandes dosis de glucocorticoides.

## **Trastornos renales y urinarios**

Se debe tener precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido a que se ha observado una mayor incidencia de crisis renal de esclerodermia con los corticosteroides, incluida la metilprednisolona.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

## **Investigaciones**

Las dosis normales y elevadas de hidrocortisona o cortisona pueden causar elevación de la presión de la sangre, sal y retención de agua y el aumento de la excreción de potasio. Estos efectos son menos probables que ocurran con los derivados sintéticos, excepto cuando se utiliza en grandes dosis. Puede ser necesario la restricción de sal en la dieta y los suplementos de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

## **Lesiones, envenenamiento y complicaciones procedimentales**

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

## **Otros**

Puesto que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son dependientes de la cantidad de dosis y la duración del tratamiento, debe hacerse una decisión riesgo/beneficio en cada caso individual como la dosis y la duración del tratamiento deben ser utilizados en cuanto a la terapia diaria o intermitente.

La aspirina y los agentes antiinflamatorios no esteroideos deben utilizarse con precaución en combinación con corticosteroides.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, lo que puede ser fatal, después de la administración de corticosteroides sistémicos. Los corticosteroides únicamente pueden administrarse a pacientes con feocromocitoma sospechado o identificado después de una adecuada evaluación riesgo/beneficio.

### **Uso en niños**

El alcohol bencílico preservante se ha asociado con eventos adversos graves, incluidos el “síndrome de jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este producto, por lo general, proporcionan cantidades de alcohol bencílico que son sustancialmente inferiores a las informadas en asociación con el “síndrome de jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico en la que produce toxicidad. El riesgo de toxicidad con alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y los riñones para desintoxicarse del químico. Los bebés prematuros y con bajo peso al nacer son más propensos a desarrollar toxicidad.

El crecimiento y el desarrollo de los lactantes y los niños en tratamiento prolongado con corticoides deben ser cuidadosamente observados. El crecimiento puede ser suprimido en los niños que reciben dosis diarias divididas de glucocorticoides a largo plazo. El uso de tal régimen debe limitarse a las indicaciones más graves.

Lactantes y niños en tratamiento prolongado con corticosteroides tienen un riesgo especial de la presión intracraneal.

Las dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis en los niños.

### **4.5 Interacción con otros productos médicos y otras formas de interacción**

La metilprednisolona es un sustrato (CYP) de la enzima citocromo P450 y es metabolizada principalmente por la enzima CYP3A. CYP3A4 es la enzima predominante de la subfamilia CYP más abundante en el hígado de los seres humanos adultos. Es catalizada en 6 $\beta$ -hidroxilación de los esteroides, la fase I metabólica es esencial para el paso de ambos corticosteroides endógenos y sintéticos. Muchos compuestos también son sustratos de CYP3A4, algunos de los cuales (como otros fármacos) han demostrado que altera el metabolismo de los glucocorticoides por inducción (upregulación) o la inhibición de la enzima CYP3A4 (**Tabla 2**).

**INHIBIDORES CYP3A4:** Fármacos como la metilprednisolona que inhiben la actividad del CYP3A4, generalmente disminuyen el aclaramiento hepático y aumentan la concentración plasmática de los medicamentos sustrato del CYP3A4. En presencia de un inhibidor de CYP3A4, la dosis de metilprednisolona puede ser necesario valorar la dosis para evitar la toxicidad de esteroides (**Tabla 2**).

**INDUCTORES CYP3A4:** Fármacos que inducen la actividad del CYP3A4, generalmente aumentan la depuración hepática, dando lugar a la disminución de la concentración plasmática de los medicamentos que sean sustratos del CYP3A4. La coadministración puede requerir un aumento de la dosis de metilprednisolona para lograr el resultado deseado (**Tabla 2**).

**SUSTRATOS CYP3A4:** En presencia de otro sustrato CYP3A4, puede verse afectada la depuración hepática de la metilprednisolona y serán necesarios ajustes correspondientes de la dosis. Es posible que los eventos adversos asociados al uso de cualquiera de los medicamentos por sí solos sean más probables con la coadministración (**Tabla 2**).

**EFFECTOS NO MEDIADOS CYP3A4:** Otras interacciones y los efectos que se producen con metilprednisolona se describen en la Tabla 2:

**Tabla 2. Importantes interacciones/efectos de medicamentos o sustancias con metilprednisolona**

<b>Clase o Tipo de Fármacos - Fármaco o Sustancia</b>	<b>Interacción o Efecto</b>
Antibacterial - ISONIAZIDA	Inhibidores CYP3A4. En adición, hay un efecto potencial de que la metilprednisolona aumente la tasa de acetilación y el aclaramiento de la isoniazida.
Antibiótico, Antituberculoso - RIFAMPINA	Inductores CYP3A4
Anticoagulantes (Orales)	El efecto de la metilprednisolona sobre los anticoagulantes orales es variable. Hay reportes de aumento, así como de disminución de los efectos de anticoagulantes cuando se administran concomitantemente con corticosteroides. Por lo tanto, los índices de coagulación deben ser monitoreados para mantener los efectos anticoagulantes deseados.
Anticonvulsivos - CARBAMAZEPINA	Inductores CYP3A4 (y SUSTRATO)
Anticonvulsivos - FENOBARBITAL - FENITOINA	Inductores CYP3A4
Anticolinérgicos - BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES	Los corticosteroides pueden influir en el efecto de los anticolinérgicos. 1) Ha sido reportada una miopatía aguda con el uso concomitante de dosis altas de corticoides y anticolinérgicos, tales como fármacos bloqueantes neuromusculares. (Vea la sección 4.4 Advertencias y precauciones, Musculoesqueléticas, para información adicional.) 2) El efecto antagónico de los bloqueantes neuromusculares de bromuro de pancuronio y de vecuronio han sido reportados en pacientes que toman corticoides. Esta interacción se puede esperar con todos los bloqueantes neuromusculares competitivos.
Anticolinesterásicos	Los esteroides pueden reducir los efectos de anticolinesterásicos en la miastenia gravis.
Antidiabéticos	Debido a que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en la sangre, puede ser necesario un ajuste de dosis de antidiabéticos.
Antieméticos - APREPITANT - FOSAPREPITANT	Inhibidores CYP3A4 (y SUSTRATOS)
Antifúngica - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	Inhibidores CYP3A4 (y SUSTRATO)
Antivirales - INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH	1) Inhibidores CYP3A4 (y SUSTRATO) Inhibidores de la proteasa, tales como indinavir y ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los corticosteroides. 2) Los corticosteroides pueden inducir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH dando lugar a concentraciones plasmáticas reducidas.
Inhibidor de la aromatasas- AMINOGLUTETIMIDA	Aminoglutetimida inducida por la supresión adrenal puede exacerbar cambios endocrinos ocasionados por el tratamiento con glucocorticoides prolongado.

<b>Clase o Tipo de Fármacos - Fármaco o Sustancia</b>	<b>Interacción o Efecto</b>
Bloqueador de Canales de Calcio - DILTIAZEM	Inhibidores CYP3A4 (y SUSTRATO)
Anticonceptivos (orales) -ETINILESTRADIOL/ NORETINDRONA	Inhibidores CYP3A4 (y SUSTRATO)
ZUMO DE TORONJA	Inhibidores CYP3A4
Inmunosupresor - CICLOSPORINA	Inhibidores CYP3A4 (y SUSTRATO) 1) La inhibición mutua del metabolismo ocurre con el uso concurrente de ciclosporina y metilprednisolona, que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de uno o ambos fármacos. Por lo tanto, es posible que los efectos adversos asociados con el uso de cualquier fármaco sólo puede ser más probable que ocurra en la coadministración. 2) Se han reportado convulsiones con el uso concomitante de metilprednisolona y ciclosporina.
Inmunosupresor - CICLOFOSFAMIDA - TACROLIMUS	SUSTRATO CYP3A4
Macrólidos Antibacterianos - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	Inhibidores CYP3A4 (y SUSTRATO)
Macrólidos Antibacterianos - TROLEANDOMICINA	Inhibidores CYP3A4
AINEs (Medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos) - Altas dosis de aspirina (ácido acetilsalicílico)	1) Puede haber aumento de la incidencia de hemorragia gastrointestinal y ulceración, cuando los corticosteroides se administran con AINEs. 2) La metilprednisolona puede aumentar el aclaramiento con altas dosis de aspirina, lo que puede conducir a la disminución de los niveles séricos de salicilato. La interrupción del tratamiento con metilprednisolona puede llevar a niveles séricos de salicilato elevados, lo que podría conducir a un mayor riesgo de toxicidad por salicilato.
Agentes agotadores de potasio	Cuando los corticosteroides son administrados concomitantemente con agentes agotadores de potasio (por ejemplo: los diuréticos), los pacientes deben ser observados de cerca para el desarrollo de la hipopotasemia. También hay un mayor riesgo de hipopotasemia con el uso concurrente de corticosteroides con anfotericina B, xantinas, o beta2 agonistas.

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

##### **Fertilidad**

En estudios realizados con animales, se ha demostrado que los corticosteroides deterioran la fertilidad. (Ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

##### **Embarazo**

Algunos estudios realizados en animales han revelado que los corticosteroides, administrados en las madres, pueden causar malformaciones fetales. Sin embargo, los corticosteroides no parecen causar anomalías congénitas cuando se administran a mujeres embarazadas. Como no se han realizado



estudios adecuados de reproducción en humanos con acetato de metilprednisolona, este medicamento debería consumirse durante el embarazo solo después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio para la madre y el feto.

Los corticosteroides fácilmente atraviesan la placenta. Un estudio retrospectivo encontró una mayor incidencia de bajo peso al nacer en bebés nacidos de madres que recibieron corticosteroides. En humanos, el riesgo de bajo peso al nacer parece estar vinculado con la dosis y puede reducirse al administrar dosis más bajas de corticosteroides.

Los infantes nacidos de madres que hayan recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo, deberán ser cuidadosamente observados y evaluados en busca de signos de insuficiencia renal, a pesar de la insuficiencia renal neonatal parece ser poco común en los bebés que fueron expuestos en el útero a los corticosteroides.

Se han observado cataratas en los bebés nacidos de madres tratadas con corticosteroides a largo plazo durante el embarazo. No se conocen los efectos de los corticosteroides sobre el trabajo de parto y el parto.

El alcohol bencílico puede cruzar la placenta. (Ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso).

## Lactancia

Los corticosteroides se excretan en la leche materna.

Los corticosteroides distribuidos en la leche materna pueden suprimir el crecimiento e interferir con la producción endógena de glucocorticoides en los lactantes. Este medicamento debería consumirse durante lactancia solo después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio para la madre y lactante.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas

El efecto de los corticosteroides sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria no ha sido evaluado de forma sistemática. Reacciones adversas, tales como mareo, vértigo, alteraciones visuales y fatiga son posibles después del tratamiento con corticosteroides. Si se ven afectados, los pacientes no deben conducir o manejar maquinaria.

## 4.8 Efectos indeseables

Las siguientes reacciones adversas se han reportado con las siguientes vías de administración contraindicadas: intratecal/epidural: aracnoiditis, trastorno gastrointestinal funcional/disfunción vesical, dolor de cabeza, meningitis, paraparesia/paraplejia, convulsiones, perturbación sensorial.

**Tabla 3. Tabla de efectos indeseables**

Clase de órganos y sistemas (MedDRA v. 18.0)	Reacciones Medicamentosas Adversas
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección oportunista, infección, peritonitis, infección en el lugar de la inyección.
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>	Leucocitosis.
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Hipersensibilidad al medicamento, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide.
<b>Trastornos endocrinos</b>	Cushingoide, hipopituitarismo, síndrome de abstinencia a esteroides.

**Tabla 3. Tabla de efectos indeseables**

<b>Clase de órganos y sistemas (MedDRA v. 18.0)</b>	<b>Reacciones Medicamentosas Adversas</b>
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>	Acidosis metabólica, retención de sodio, retención de líquidos, alcalosis hipocalémica, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, mayor necesidad de insulina (o agentes hipoglucémicos orales en diabéticos), lipomatosis, aumento del apetito (que puede resultar en un aumento de peso).
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Trastornos afectivos (incluidos depresión, euforia, inestabilidad afectiva, farmacodependencia, pensamientos suicidas), trastornos psicóticos (a saber, manía, delirio, alucinación y esquizofrenia), trastornos mentales, cambio de personalidad, estado de confusión, ansiedad, cambios de humor, comportamiento anormal, insomnio, irritabilidad.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Lipomatosis epidural, mayor presión intracraneal (con papiloedema [hipertensión intracraneal benigna]), convulsión, amnesia, trastornos cognitivos, mareos, dolor de cabeza.
<b>Trastornos oculares</b>	Coriorretinopatía, ceguera†, cataratas, glaucoma, exoftalmos.
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Vértigo.
<b>Trastornos cardíacos</b>	Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles).
<b>Trastornos vasculares</b>	Trombosis, hipertensión, hipotensión.
<b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>	Embolia pulmonar, hipo.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Úlcera péptica (con posible perforación de úlcera péptica y hemorragia de úlcera péptica), perforación intestinal, hemorragia gástrica, pancreatitis, esofagitis ulcerativa, esofagitis, distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Angioedema, hirsutismo, petequias, equimosis, atrofia de cutánea, eritema, hiperhidrosis, estrías cutáneas, erupción, prurito, urticaria, acné, hiperpigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Debilidad muscular, mialgia, miopatía, atrofia muscular, osteoporosis, osteonecrosis, fractura patológica, artropatía neuropática, artralgia, retraso del crecimiento.
<b>Trastornos del sistema reproductor y las mamas</b>	Menstruación irregular.
<b>Trastornos generales y de administración</b>	Absceso estéril, trastornos de cicatrización, edema periférico, fatiga, malestar, reacciones en el lugar de la inyección.
<b>Pruebas complementarias</b>	Mayor presión intraocular, menor tolerancia a los carbohidratos, disminución de potasio en sangre, aumento de calcio en orina, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de urea en sangre, supresión de reacciones a pruebas cutáneas*.
<b>Lesiones, intoxicación y complicaciones quirúrgicas</b>	Fracturas de compresión en la columna vertebral, ruptura de tendón.

† Casos raros de ceguera asociada al tratamiento intralesional alrededor de la cara y la cabeza

\* No es un término preferido de MedDRA

# La peritonitis puede ser el signo o síntoma emergente primario de un trastorno gastrointestinal como perforación, obstrucción o pancreatitis (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso).

#### 4.9 Sobredosificación

No existe un síndrome clínico de sobredosis aguda del Depo-Medrol (acetato de metilprednisolona).

Los informes de toxicidad aguda y/o la muerte tras una sobredosis de corticosteroides son raros. En el caso de sobredosis, ningún antídoto específico está disponible, el tratamiento es sintomático y de soporte.

La metilprednisolona es dializable.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades Farmacodinámicas**

La metilprednisolona es un potente esteroide antiinflamatorio. Tiene mayor potencia antiinflamatoria que la prednisolona y menos tendencia que la prednisolona para inducir la retención de sodio y agua.

### **5.2 Propiedades Farmacocinéticas**

#### *Absorción:*

Un estudio en casa de ocho voluntarios determinó la farmacocinética de una dosis única de 40 mg intramuscular de Depo-Medrol. El promedio del pico de las concentraciones plasmáticas individuales fue de  $14,8 \pm 8,6$  ng/mL, el promedio del pico de los tiempos individuales fue de  $7,25 \pm 1,04$  horas y el área media bajo la curva (ABC) fue de  $1354,2 \pm 424,1$  ng/mL x hora (Día 1-21).

#### *Distribución:*

La metilprednisolona se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos, atraviesa la barrera hematoencefálica y se excreta en la leche materna. Su volumen aparente de distribución es de aproximadamente 1,4 L/kg. La unión de metilprednisolona a proteínas plasmáticas en humanos es de aproximadamente el 77%.

#### *Metabolismo:*

En seres humanos, la metilprednisolona se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos, los más importantes son  $20\alpha$ - hidroximetilprednisolona y  $20\beta$  hidroximetilprednisolona.

El metabolismo en el hígado se produce principalmente a través de la vía CYP3A4. (Para obtener una lista de las interacciones sobre la base de metabolismo mediado por CYP3A4, ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

La metilprednisolona; al igual que muchos sustratos del CYP3A4, puede ser un sustrato para la proteína transportadora de la glicoproteína P de la unión del ATP (ABC) que influyen en la distribución de tejidos y las interacciones con otros medicamentos.

#### *Eliminación:*

La vida media de eliminación total de metilprednisolona está en el intervalo de 1,8 a 5,2 horas.

Su aclaramiento total es aproximadamente de 5 a 6 mL/min/kg.

### **5.3 Información de seguridad preclínica**

En base a estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, no se identificaron peligros inesperados. Los efectos tóxicos observados en los estudios de dosis repetidas son las que se espera que ocurra con la exposición continua a los exógenos esteroides adrenocorticales.

#### *Potencial carcinogénico:*

La metilprednisolona no ha sido evaluada formalmente en estudios de carcinogenicidad en roedores. Se han obtenido resultados variables con otros glucocorticoides evaluados para determinar su carcinogenicidad en ratones y ratas. Sin embargo, datos publicados indican que varios glucocorticoides relacionados, incluyendo budesonida, prednisolona y triamcinolona acetona pueden aumentar la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares después de administración oral en agua a ratas macho. Estos efectos tumorogénicos ocurrieron a dosis inferiores a las dosis clínicas típicas en base a  $\text{mg}/\text{m}^2$ .

#### *Potencial mutagénico:*

La metilprednisolona no se ha evaluado de manera formal para determinar su genotoxicidad. Sin embargo, el sulfonato de metilprednisolona, que tiene una estructura similar a metilprednisolona, no fue mutagénica con o sin activación metabólica en *Salmonella typhimurium*, en concentraciones de 250 a 2.000  $\mu\text{g}/\text{placa}$ , o en ensayo de mutación genética en células ováricas de hámster chino en concentraciones de 2.000 a 10.000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . El sulfonato de metilprednisolona no indujo una síntesis de ADN no programada en hepatocitos primarios de rata en concentraciones de 5 a 1.000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Además, una revisión de datos publicados indica que el farnesilato de prednisolona (PNF), que es estructuralmente similar a metilprednisolona, no fue mutagénico con o sin activación metabólica en cepas *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, en concentraciones de 312 a 5.000  $\mu\text{g}/\text{placa}$ . En una línea celular de fibroblastos de hámster chino, PNF produjo un leve aumento en la incidencia de aberraciones cromosómicas estructurales con activación metabólica en la concentración máxima analizada, 1.500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

#### *Toxicidad en la reproducción:*

Se ha demostrado que los corticosteroides reducen la fertilidad cuando se administran a ratas. Se administró corticosterona a ratas macho en dosis de 0, 10 y 25  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  por inyección subcutánea una vez al día durante 6 semanas y se aparearon con hembras no tratadas. La dosis elevada se redujo a 20  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  después del día 15. Se observó una disminución en los tapones copulatorios, lo cual podría ser secundario a una reducción del peso de órganos accesorios. El número de implantaciones y fetos vivos fue reducido.

Los corticosteroides han demostrado ser teratogénicos en muchas especies cuando se administran en dosis equivalentes a la dosis humana. En estudios de reproducción en animales, los glucocorticoides como la metilprednisolona han demostrado aumentar la incidencia de malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas), letalidad embriofetal (p. ej. aumento de resorciones) y retraso del crecimiento intrauterino.

## **6. DETALLES FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de Excipientes**

Polietilenglicol 3350, cloruro de sodio, cloruro de miristil gamma picolinium, solución de hidróxido de sodio 10%, solución de ácido clorhídrico 10% y agua para inyección.

## 6.2 Incompatibilidades

Debido a las posibles incompatibilidades físicas, el DEPO-MEDROL Suspensión Acuosa Estéril (acetato de metilprednisolona) no deberá diluirse ni mezclarse con otras soluciones. Las suspensiones parenterales deberán inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración, siempre y cuando el producto medicamentoso y el recipiente lo permitan.

## 6.3 Período de Validez

36 meses

## 6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C

“Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”

## 6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Externo: Caja de cartón

Interno: Vial de vidrio incoloro tipo 1, con tapón de caucho de clorobutil y sello de seguridad metálico de aluminio y sobretapa plástica de color verde (Depo-Medrol 40 mg/mL) o café (80 mg/2mL).

**Presentación:** Caja con 1 frasco ampolla x 1 mL (40mg/mL) + Inserto

Caja con 1 frasco ampolla x 2 mL (80mg/2mL) + Inserto

**Fabricado por:** Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Bélgica.

**Importado y distribuido en Ecuador por:** Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador.

**Importado en Bolivia por:** Pfizer Bolivia S.A. – Bolivia (+591-2-2112202)

## Basado en Documento de Producto v. 14.0 del 03 de diciembre del 2018

Nombre Genérico: Acetato de metilprednisolona

Versión: 14.0

Fecha: 03 de diciembre del 2018

Reemplaza: 03 de enero del 2018