



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MEDROL® 4 mg  
MEDROL® 16 mg

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta de Medrol® 4 mg y Medrol® 16 mg contiene 4 mg y 16 mg de metilprednisolona micronizada, respectivamente.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas.

## 4. DETALLES CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones Terapéuticas

#### Desórdenes endócrinos

Insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria (la hidrocortisona o la cortisona es el medicamento de primera línea, en donde sea aplicable pueden usarse análogos sintéticos en conjunto con mineralocorticoides; en la infancia la suplementación con mineralocorticoides es de particular importancia):

- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Hipercalcemia asociada con el cáncer
- Tiroiditis no supurativa

#### Desórdenes no endocrinos

##### 1. Alteraciones reumatológicas

Como terapia adjunta para la administración a corto plazo (para ayudar a que el paciente supere un episodio agudo o exacerbación) en:

- Artritis psoriásica
- Artritis reumatoide, incluyendo artritis reumatoide juvenil (los casos seleccionados pueden requerir terapia de mantenimiento de bajas dosis)
- Espondilitis anquilosante
- Artritis de gota aguda
- Osteoartritis postraumática
- Sinovitis de osteoartritis

- Bursitis aguda y subaguda
- Tenosinovitis aguda no específica
- Epicondilitis

## 2. Enfermedades del colágeno

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

- Lupus eritematoso sistémico
- Dermatitis sistémica (polimiositis)
- Carditis reumática aguda
- Polimialgia reumática
- Arteritis de célula gigante

## 3. Enfermedades dermatológicas

- Pénfigo
- Dermatitis bullosa herpetiforme
- Eritema multiforme severo (síndrome Stevens-Johnson)
- Dermatitis exfoliativa
- Miosis fungoides
- Psoriasis severa
- Dermatitis seborreica severa

## 4. Estados alérgicos

El control de condiciones alérgicas severas o incapacitantes refractarias a ensayos adecuados de tratamiento convencional en:

- Rinitis alérgica por estación o perenne
- Enfermedad del suero
- Asma bronquial
- Reacciones de hipersensibilidad al medicamento
- Dermatitis por contacto
- Dermatitis atópica

## 5. Enfermedades oftálmicas

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

- Úlceras marginales corneales alérgicas
- Herpes zóster oftálmico
- Inflamación del segmento anterior
- Uveítis y coroiditis posterior difusa
- Oftalmía simpática
- Conjuntivitis alérgica
- Queratitis
- Coriorretinitis
- Neuritis óptica
- Iritis e iridociclitis

## 6. Enfermedades respiratorias

- Sarcoidosis sintomática
- Tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada al ser usada concurrentemente con quimioterapia antituberculosa apropiada

- Síndrome de Leoffler no manejable por otros medios
- Beriliosis
- Neumonitis por aspiración

## 7. Desórdenes hematológicos

- Púrpura trombocitopénica idiopática en adultos
- Trombocitopenia secundaria en adultos
- Anemia hemolítica adquirida (autoinmune)
- Eritroblastopenia (anemia de glóbulos rojos)
- Anemia hipoplásica congénita (eritroide)

## 8. Enfermedades neoplásicas

Manejo paliativo de:

- Leucemias y linfomas en adultos
- Leucemia aguda de la infancia

## 9. Estados edematosos

Para inducir la diuresis o la remisión de la proteinuria en el síndrome nefrótico, en ausencia de uremia, del tipo idiopático o del tipo ocasionado por lupus eritematoso.

## 10. Enfermedades gastrointestinales

Para ayudar al paciente durante un período crítico de la enfermedad en:

- Colitis ulcerativa
- Enteritis regional

## 11. Sistema nervioso

- Exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple.
- Manejo del edema asociado con tumores cerebrales

## 12. Trasplante de órganos

## 13. Misceláneos

- Meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o inminente cuando se usa concurrentemente con quimioterapia antituberculosa apropiada.
- Triquinosis con complicación neurológica o miocárdica.

## 4.2 Posología y método de administración

La dosificación inicial de metilprednisolona tabletas puede variar dependiendo de la condición patológica específica a ser tratada. En situaciones de menor severidad, generalmente serán suficientes dosis inferiores, mientras que en ciertos pacientes podrán requerirse dosis iniciales superiores. Entre las situaciones clínicas en las cuales la terapia a dosis altas puede resultar indicada se incluyen edema cerebral (200-1000 mg/día), el trasplante de órganos (hasta 7 mg/kg/día), y la esclerosis múltiple. En el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, se ha demostrado la eficacia de los regímenes orales con metilprednisolona de 500 mg/día durante 5 días o de 1000 mg/día durante 3 días. Si después de un razonable período de tiempo se observa la ausencia de una respuesta clínica satisfactoria, las tabletas de metilprednisolona deberán descontinuarse y el paciente deberá cambiarse a otra terapia apropiada. Si se suspende el medicamento después de seguir un tratamiento a largo plazo, se recomienda efectuar dicho retiro gradualmente y no abruptamente.

Una vez que se observe una respuesta favorable, deberá determinarse la adecuada dosificación de mantenimiento mediante la reducción de la dosificación inicial del medicamento en pequeños decrementos y a apropiados intervalos de tiempo hasta que se obtenga la dosificación más baja a la cual se mantiene una adecuada respuesta clínica. Deberá tenerse en cuenta la necesidad de un monitoreo constante con respecto a la dosificación del medicamento. Entre las situaciones que pueden ameritar ajustes necesarios en la dosificación se encuentran los cambios en el estatus clínico secundarios a remisiones o exacerbaciones en el proceso de la enfermedad, la capacidad de respuesta al medicamento que exhiba cada paciente de forma individual y el efecto de la exposición del paciente a situaciones estresantes no directamente relacionadas con la enfermedad bajo tratamiento; en esta última situación, puede ser necesario incrementar la dosificación de la metilprednisolona tabletas durante un período de tiempo consistente con la condición del paciente.

Deberá hacerse énfasis en que los requerimientos de dosificación son variables y deberán individualizarse basándose en la enfermedad que se está tratando y en la respuesta del paciente.

### Terapia de días alternos (TDA)

La terapia de días alternos es un régimen de dosificación de corticosteroides en el cual se administra el doble de la dosis diaria usual de corticosteroide día de por medio en la mañana. El propósito de esta modalidad de terapia es proporcionar al paciente que requiera un tratamiento farmacológico de dosificación a largo plazo los efectos beneficiosos de los corticoides, pero minimizando a la vez ciertos efectos indeseables, incluyendo la supresión del eje hipófisis-suprarrenal, el estado Cushingoide, los síntomas de retirada de corticoides y la supresión del crecimiento en niños.

### Vía de Administración: Oral

### 4.3. Contraindicaciones

Las tabletas de metilprednisolona están contraindicadas en pacientes que presentan:

- Infecciones micóticas sistémicas.
- Hipersensibilidad conocida a las tabletas de metilprednisolona o a la metilprednisolona.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

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

#### **Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a las infecciones**

Los corticosteroides pueden incrementar la susceptibilidad a la infección y pueden enmascarar algunos signos de infección, exacerbar infecciones existentes, aumentar el riesgo de reactivación o exacerbación de infecciones latentes e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede reducirse la resistencia y la capacidad para localizar la infección con el uso de corticosteroides. Las infecciones con cualquier patógeno, incluyendo virales, bacterianas, micóticas, protozoarias o helmínticas, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociadas con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, inmunidad humoral, o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser severas y en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticosteroides, se incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

Vigile el desarrollo de infección y considere la discontinuación de los corticosteroides o la reducción de dosis según se requiera.

Las personas que toman drogas que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a infecciones que las sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más serio o incluso fatal en niños o adultos no inmunes que toman corticosteroides.

La administración de vacunas de vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Pueden usarse vacunas muertas o inactivadas en pacientes que reciban dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede ser reducida. Pueden efectuarse procedimientos de inmunización prescritos en pacientes que reciban dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.

El uso de corticosteroides en tuberculosis activa deberá restringirse a aquellos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticosteroide se usa para el manejo de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado. Si los corticosteroides estén indicados en pacientes con tuberculosis latente o con reactividad a la tuberculina, será necesaria una estrecha vigilancia ya que puede ocurrir reactivación de la

enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticosteroides, estos pacientes deberán recibir quimioprofilaxis.

Se ha reportado la ocurrencia de sarcoma de Kaposi en pacientes que reciben terapia corticosteroide. La discontinuación de corticosteroides puede resultar en remisión clínica.

El rol de los corticosteroides en el choque séptico ha sido controversial, con estudios iniciales reportando tanto efectos benéficos como perjudiciales. Más recientemente, se ha sugerido que los suplementos de corticosteroides son benéficos en pacientes con choque séptico que muestran insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su uso rutinario en choque séptico y una revisión sistemática concluyó que altas dosis de corticosteroides a corto plazo no sustentaron su uso. Sin embargo, un metaanálisis y una revisión sugieren que plazos más prolongados (5-11 días) de bajas dosis de corticosteroides podrían reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de vasopresores.

### **Efectos en el sistema inmunológico**

Pueden ocurrir reacciones alérgicas (por ejemplo, angioedema).

Debido a que han ocurrido instancias raras de reacciones cutáneas y de reacciones anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia con corticosteroides, deben tomarse medidas de precaución apropiadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene antecedente de alergia a algún medicamento.

Este medicamento contiene lactosa producida a partir de la leche de vaca. Se debe tener precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a la leche de vaca o sus componentes u otros productos lácteos, ya que puede contener trazas de ingredientes lácteos.

### **Efectos endocrinos**

En pacientes en terapia corticosteroide sometidos a estrés inusual, está indicado un aumento en la dosis de corticosteroides de rápida acción antes, durante y después de la situación estresante.

Las dosis farmacológicas de corticosteroides administradas por períodos prolongados pueden resultar en supresión hipotalámica-hipófisis-suprarrenal (HHS) (insuficiencia suprarrenal secundaria). El grado y duración de la insuficiencia suprarrenal producida es variable entre pacientes y depende de la dosis, frecuencia, tiempo de administración y duración de terapia glucocorticoide. Este efecto puede ser minimizado por el uso de la terapia en días alternos (ver sección **4.2, Posología y método de Administración, Terapia de días alternos (TDA)**).

Adicionalmente, puede ocurrir insuficiencia suprarrenal aguda que lleve a resultado fatal si se retiran los glucocorticoides abruptamente.

La insuficiencia suprarrenal inducida por medicamentos puede ser minimizada por la reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir por meses después de la discontinuación de terapia; por lo tanto, en cualquier situación de estrés que ocurra durante ese período, la terapia hormonal debe ser restituida.

También puede ocurrir un "síndrome de retirada" de esteroides, aparentemente no relacionado con la insuficiencia suprarrenal luego de una interrupción abrupta de los glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas tales como anorexia, náuseas, vómito, letargo, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Se cree que estos efectos se deben al cambio súbito en la concentración de glucocorticoides más que a los bajos niveles de corticosteroides.

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

Hay un efecto aumentado de los corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo.

### **Metabolismo y nutrición**

Los corticosteroides, incluida la metilprednisolona, pueden incrementar la glucosa en sangre, empeorar diabetes preexistentes y predisponer a aquellos que estén en terapia a largo plazo con corticosteroides a diabetes mellitus.

### **Efectos psiquiátricos**

Pueden aparecer trastornos psiquiátricos cuando se usan corticosteroides, variando de euforia, insomnio, cambios de humor, cambios de personalidad y depresión severa hasta francas manifestaciones psicóticas. También, se pueden agravar las tendencias psicóticas o inestabilidades emocionales existentes por los corticosteroides.

Pueden ocurrir potencialmente reacciones adversas psiquiátricas severas con esteroides sistémicos (ver sección **4.8, Efectos indeseables, Trastornos psiquiátricos**). Los síntomas típicamente emergen a los pocos días o semanas del inicio del tratamiento. La mayoría de las reacciones mejoran ya sea después de la reducción de la dosis o de la retirada del medicamento, aunque puede ser necesario tratamiento específico.

Se reportaron efectos psicológicos con la retirada de corticosteroides; la frecuencia es desconocida. Los pacientes/cuidadores deben buscar atención médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha de estado de ánimo depresivo o ideación suicida. Los pacientes/cuidadores deben estar alertas sobre posibles disturbios psiquiátricos que puedan ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución/retirada de los esteroides sistémicos.

### **Efectos en el Sistema nervioso**

Se deben usar corticosteroides con precaución en pacientes con trastornos convulsivos.

Se deben usar corticosteroides con precaución en pacientes con miastenia gravis (ver la declaración de miopatía en la sección Efectos musculoesqueléticos).

Aunque los estudios clínicos controlados han mostrado que los corticosteroides son efectivos para acelerar la resolución de exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, no muestran que los corticosteroides afecten el resultado final de la historia natural de la

enfermedad. Los estudios sí muestran que dosis relativamente altas de corticosteroides son necesarias para demostrar un efecto significativo (ver sección **4.2 Posología y método de administración**).

Ha habido reportes de lipomatosis epidural en pacientes que toman corticosteroides, típicamente con uso a largo plazo a dosis altas.

### **Efectos oculares**

Se deben usar corticosteroides con precaución en pacientes con herpes simple ocular por posible perforación corneal.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos o incrementos en la presión intraocular, que puede resultar en glaucoma con posible daño a los nervios ópticos. El establecimiento de infecciones secundarias virales y por hongos puede también incrementarse en pacientes que reciben glucocorticoides.

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

### **Efectos cardíacos**

Los efectos adversos de los glucocorticoides sobre el sistema cardiovascular, tales como dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados con factores de riesgo cardiovasculares existentes a efectos cardiovasculares adicionales, si se utilizan dosis altas y cursos prolongados. En consecuencia, los corticosteroides deben emplearse en manera juiciosa en tales pacientes y debe prestarse atención a la modificación del riesgo y hacer monitoreo cardíaco adicional, si fuere necesario. Las dosis bajas y la terapia en días alternos pueden reducir la incidencia de complicaciones en la terapia con corticosteroides.

Los corticosteroides sistémicos deben ser usados con precaución y solo si es necesario, en casos de insuficiencia cardíaca congestiva.

### **Efectos vasculares**

Ha sido reportada la ocurrencia de trombosis incluyendo tromboembolismo venoso con corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben ser usados con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.

Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con hipertensión.

### **Efectos gastrointestinales**

Las altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No hay acuerdo universal con respecto a si los corticosteroides por sí mismos son responsables por úlceras pépticas encontradas durante la terapia; sin embargo, la terapia

con glucocorticoides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica, por lo tanto, pueden ocurrir perforaciones o hemorragia sin dolor significativo. El tratamiento con glucocorticoides puede enmascarar la peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales tales como perforación, obstrucción o pancreatitis. En combinación con AINEs, el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales aumenta.

Los corticosteroides deben ser usados con precaución en colitis ulcerativa no específica si hay una posibilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, o úlcera péptica latente o activa.

### **Efectos hepatobiliares**

Se han notificado trastornos hepatobiliares los cuales pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, se requiere de una supervisión adecuada.

### **Efectos musculoesqueléticos**

Se ha reportado miopatía aguda con el uso de dosis elevadas de corticosteroides, más frecuentemente en pacientes con trastornos de transmisión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis), o en pacientes que reciben terapia concomitante con anticolinérgicos como bloqueantes neuromusculares (por ejemplo, pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede involucrar los músculos oculares y respiratorios y puede resultar en cuadriparesia. Pueden ocurrir elevaciones de creatinina quinasa. Se han notificado casos de rabdomiólisis. La mejora o recuperación clínica después de dejar el tratamiento con corticosteroides puede requerir de semanas a años.

La osteoporosis es común, pero es infrecuentemente reconocida como efecto adverso asociado con el uso a largo plazo de grandes dosis de glucocorticoide.

### **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 ser usados con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

### **Investigaciones**

Dosis promedio y grandes dosis de hidrocortisona o cortisona pueden causar elevación de presión arterial, sal y retención de agua e incremento de excreción de potasio. Es menos probable que ocurran estos efectos con los derivados sintéticos excepto cuando se usan en grandes dosis. Puede ser necesaria la restricción de sal y suplementos de potasio en la dieta. Todos los corticosteroides incrementan la excreción de calcio.

## **Lesión, envenenamiento y complicaciones con procedimientos**

Los corticosteroides sistémicos no están indicados y por tanto, no deben ser usados para el tratamiento de lesión traumática en el cerebro. Un estudio multicéntrico reveló un incremento en la mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en pacientes a quienes se administró metilprednisolona sodio succinato en comparación con placebo. No se ha establecido una asociación causal con el tratamiento con metilprednisolona sodio succinato.

## **Otros**

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides dependen del tamaño de la dosis y la duración del tratamiento, se debe decidir según el riesgo/beneficio de cada caso en particular, así como la dosis y duración del tratamiento, también en cuanto a si se debe usar terapia diaria o intermitente.

Se debe emplear la dosis más baja posible de corticosteroides para controlar la condición en tratamiento y cuando la reducción de la dosis sea posible, esta debe ser gradual.

Deben emplearse con precaución la aspirina y los agentes antiinflamatorios no esteroideos en conjunto con corticosteroides.

Se ha reportado crisis de feocromocitoma, la cual puede ser fatal, después de la administración de corticosteroides sistémicos. Solo deben administrarse corticosteroides a pacientes con feocromocitoma sospechado o identificado después de una evaluación riesgo/beneficio apropiada.

En la experiencia poscomercialización, se ha informado síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes con neoplasias malignas, incluidas neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos, después de la administración de corticosteroides sistémicos solos o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, tales como los pacientes con tumores que tienen una alta tasa de proliferación, una alta carga tumoral y una alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, deben ser monitoreados de cerca y se deben tomar las precauciones apropiadas.

## **Uso en niños**

Se debe observar con cuidado el crecimiento y desarrollo de lactantes y niños en la terapia prolongada de corticosteroides.

El crecimiento puede ser suprimido en niños que reciben terapia glucocorticoide de dosis dividida, diariamente a largo plazo y el uso de este régimen debe restringirse a las indicaciones más urgentes. La terapia de glucocorticoide de día alternado evita o minimiza usualmente este efecto secundario. (Ver la sección **4.2. Posología y método de administración, Terapia de días alternos (TDA)**).

Lactantes y niños que reciben terapia prolongada con corticosteroides tienen un riesgo especial de presión intracraneal aumentada.

Dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños.

#### 4.5. Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

La metilprednisolona es un sustrato de la enzima del citocromo P450 (CYP) y se metaboliza principalmente por la enzima CYP3A4. La CYP3A4 es la enzima dominante de la subfamilia CYP más abundante en el hígado de los humanos adultos. Ésta cataliza la 6 $\beta$ -hidroxilación de esteroides, el paso metabólico de fase I esencial tanto para los corticosteroides endógenos como sintéticos. Muchos otros compuestos son también sustratos de CYP3A4, algunos de los cuales (así como otros medicamentos) han demostrado alterar el metabolismo de los glucocorticoides por inducción (estimulación) o inhibición de la enzima CYP3A4.

**INHIBIDORES DE CYP3A4** – Los medicamentos que inhiben la actividad de CYP3A4 generalmente disminuyen la depuración hepática y aumentan la concentración plasmática de los medicamentos sustrato de CYP3A4, como por ejemplo la metilprednisolona. En presencia de un inhibidor de CYP3A4, podría requerirse la titulación de la dosis de metilprednisolona para evitar toxicidad por esteroides.

**INDUCTORES DE CYP3A4** – Los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4 generalmente aumentan la depuración hepática, produciendo la disminución de la concentración plasmática de los medicamentos que son sustratos de CYP3A4. La coadministración puede requerir aumento en la dosis de metilprednisolona para lograr el resultado deseado.

**SUSTRATOS DE CYP3A4** – En presencia de otro sustrato de CYP3A4, la depuración hepática de metilprednisolona podría verse afectada, lo que hace necesarios ajustes correspondientes de la dosis. Es posible que los eventos adversos asociados con la utilización de alguno de estos medicamentos en monoterapia ocurran con mayor probabilidad con la coadministración.

**EFFECTOS NO MEDIADOS POR CYP3A4** – Otras interacciones y efectos que pueden ocurrir con metilprednisolona se describen en la [Tabla 1](#).

La [Tabla 1](#) proporciona una lista y descripciones de las interacciones medicamentosas o efectos más comunes y/o clínicamente importantes con metilprednisolona.

**Tabla 1. Interacciones/efectos medicamentosos o con otras sustancias importantes con metilprednisolona**

| Clase o Tipo de Medicamento<br>MEDICAMENTO o<br>SUSTANCIA | Interacción/Efecto                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antibacteriano<br>- ISONIAZIDA                            | INHIBIDOR CYP3A4. Además, hay un efecto potencial de que la metilprednisolona aumente la tasa de acetilación y la depuración de la isoniazida. |
| Antibiótico, Antituberculoso                              | INDUCTOR DE CYP3A4                                                                                                                             |

| <b>Clase o Tipo de Medicamento<br/>MEDICAMENTO o<br/>SUSTANCIA</b> | <b>Interacción/Efecto</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| – RIFAMPIN                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Anticoagulantes (orales)<br>- ANTAGONISTAS DE LA<br>VITAMINA K     | El efecto de metilprednisolona sobre los antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina, acenocumarol, fluindiona) varía. Existen informes de disminución, así como de mejora de los efectos de estos anticoagulantes cuando se suministran concurrentemente con corticosteroides. Por lo tanto, se deben controlar los índices de coagulación para mantener los efectos anticoagulantes deseados.                                                                                                                                                                                                                         |
| Anticonvulsivos<br>– CARBAMAZEPINA                                 | INDUCTOR (y SUSTRATO) DE CYP3A4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Anticonvulsivos<br>– FENOBARBITAL<br>– FENITOÍNA                   | INDUCTORES DE CYP3A4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Anticolinérgicos<br>– BLOQUEADORES<br>NEUROMUSCULARES              | Los corticosteroides pueden afectar el efecto de los anticolinérgicos.<br>1) Se ha reportado miopatía aguda con el uso concomitante de altas dosis de corticosteroides y anticolinérgicos, por ejemplo medicamentos bloqueadores neuromusculares (para información adicional ver Sección <b>4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso</b> , Efectos Musculoesqueléticos)<br>2) En pacientes que toman corticosteroides se ha reportado antagonismo para los efectos bloqueadores neuromusculares de pancuronio y vecuronio. Se espera esta interacción con todos los bloqueadores neuromusculares competitivos. |
| Anticolinesterasas                                                 | Los esteroides pueden reducir los efectos de las anticolinesterasas en miastenia gravis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Antidiabéticos                                                     | Debido a que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en sangre, pueden requerirse ajustes de la dosis de agentes antidiabéticos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Antieméticos<br>– APREPITANT<br>– FOSAPREPITANT                    | INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DE CYP3A4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Antifúngicos<br>– ITRACONAZOL<br>– KETOCONAZOL                     | INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DE CYP3A4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Antivirales<br>- INHIBIDORES DE LA<br>PROTEASA DE VIH              | INHIBIDORES CYP3A4 (y SUSTRATOS)<br>1) Los inhibidores de la proteasa, tales como indinavir y ritonavir, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los corticosteroides.<br>2) Los corticosteroides pueden inducir el metabolismo de                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| <b>Clase o Tipo de Medicamento<br/>MEDICAMENTO o<br/>SUSTANCIA</b>                                          | <b>Interacción/Efecto</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                             | los inhibidores de la proteasa de VIH, dando como resultado concentraciones plasmáticas reducidas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Inhibidores de la aromatasa<br>- AMINOGLUTETIMIDA                                                           | La supresión adrenal inducida por aminoglutetimida puede exacerbar los cambios endocrinos causados por el tratamiento prolongado con glucocorticoides.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Bloqueadores de los Canales de Calcio<br>– DILTIAZEM                                                        | INHIBIDOR (y SUSTRATO) DE CYP3A4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Anticonceptivos (orales)<br>– ETINILESTRADIOL/<br>NORETINDRONA                                              | INHIBIDOR (y SUSTRATO) DE CYP3A4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| – JUGO DE TORONJA                                                                                           | INHIBIDOR DE CYP3A4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Inmunosupresor<br>– CICLOSPORINA                                                                            | INHIBIDOR (y SUSTRATO) DE CYP3A4<br>1) Con la utilización concurrente de ciclosporina y metilprednisolona se presenta inhibición mutua del metabolismo, la cual puede aumentar las concentraciones plasmáticas de alguno o ambos medicamentos. Por lo tanto, es posible que los eventos adversos asociados con la utilización de alguno de los medicamentos en monoterapia ocurran con mayor probabilidad durante la coadministración.<br>2) Se han reportado convulsiones con la utilización concurrente de metilprednisolona y ciclosporina. |
| Inmunosupresor<br>– CICLOFOSFAMIDA<br>– TACROLIMUS                                                          | SUSTRATOS DE CYP3A4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Antibacteriano macrólido<br>– CLARITROMICINA<br>– ERITROMICINA                                              | INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DE CYP3A4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Antibacteriano Macrólido<br>– TROLEANDOMICINA                                                               | INHIBIDOR DE CYP3A4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| AINES (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos)<br>– Altas dosis de ASPIRINA (ácido acetilsalicílico) | 1) Puede aumentar la incidencia de sangrado gastrointestinal y ulceración cuando los corticosteroides se administran con AINES.<br>2) La metilprednisolona puede aumentar la depuración de altas dosis de aspirina, lo que puede llevar a una disminución en los niveles séricos de salicilato. La discontinuación del tratamiento de metilprednisolona puede llevar a niveles séricos aumentados de salicilato, lo cual podría llevar a un aumento del riesgo de toxicidad por                                                                |

| <b>Clase o Tipo de Medicamento<br/>MEDICAMENTO o<br/>SUSTANCIA</b> | <b>Interacción/Efecto</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    | salicilato.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Agentes agotadores del potasio                                     | Cuando se administran los corticosteroides concomitantemente con agentes agotadores del potasio (por ejemplo, diuréticos), debe observarse estrechamente a los pacientes en busca de desarrollo de hipopotasemia. Hay un aumento en el riesgo de hipopotasemia con el uso concurrente de corticosteroides con anfotericina B, xantinas, o agonistas beta2. |

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

##### **Fertilidad**

En estudios con animales los corticosteroides demostraron ocasionar un deterioro en la fertilidad (ver sección **5.3 Datos de seguridad preclínicos**).

##### **Embarazo**

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

Debido a que no se han realizado estudios reproductivos adecuados en humanos con metilprednisolona, este medicamento debe usarse durante el embarazo sólo después de una evaluación cuidadosa de la relación riesgo/beneficio para la madre y el feto.

Algunos corticosteroides atraviesan fácilmente la placenta. Un estudio retrospectivo encontró incremento de la incidencia de bajos pesos en lactantes nacidos de madres que recibieron corticosteroides. En los seres humanos, el riesgo de presentar bajo peso al nacer parece estar relacionado con la dosis y la posibilidad de este efecto se puede disminuir con la administración de dosis más bajas de corticosteroides. Los lactantes nacidos de madres que han recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deben observarse de manera cuidadosa y evaluarse en busca de signos de insuficiencia suprarrenal, aunque la insuficiencia suprarrenal neonatal parece ser rara en lactantes que fueron expuestos en el útero a los corticosteroides.

No se conocen los efectos de los corticosteroides sobre el trabajo de parto y el parto.

Se han observado cataratas en lactantes nacidos de madres sometidas a tratamiento a largo plazo con corticosteroides durante el embarazo.

## 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 de glucocorticoide endógeno en lactantes amamantados.

Este producto debe utilizarse durante la lactancia sólo después de una evaluación cuidadosa de la relación riesgo/beneficio para la madre y el lactante.

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

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de los corticosteroides sobre la habilidad para manejar o el uso de maquinarias. Son posibles efectos no deseados tales como mareo, vértigo, molestias visuales y fatiga, después del tratamiento con corticosteroides. Si tienen síntomas, los pacientes no deben conducir ni operar maquinaria.

### 4.8. Efectos Indeseables

**Tabla 2. Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento**

| <b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>                 | <b>Reacciones Adversas al Medicamento</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>                   | Infección oportunista, infección, peritonitis <sup>†</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b><i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i></b> | Leucocitosis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></b>           | Hipersensibilidad al medicamento, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b><i>Trastornos endocrinos</i></b>                         | Estado cushingoide, supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, síndrome de retirada de esteroides.                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b><i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i></b>     | Acidosis metabólica, retención de sodio, retención de líquidos, alcalosis hipopotasémica, dislipidemia, deterioro de tolerancia a la glucosa, aumento de los requerimientos de insulina (o agentes hipoglucémicos orales en diabéticos), lipomatosis, aumento del apetito (que puede resultar en aumento del peso).                                                                                   |
| <b><i>Trastornos psiquiátricos</i></b>                      | Trastorno afectivo (incluyendo estado de ánimo depresivo, estado de ánimo eufórico, inestabilidad afectiva, farmacodependencia, ideación suicida), trastorno psicótico (incluidos manía, delirio, alucinación y esquizofrenia), comportamiento psicótico, trastorno mental, cambio de personalidad, estado de confusión, ansiedad, cambios de humor, comportamiento anormal, insomnio, irritabilidad. |
| <b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>               | Lipomatosis epidural, aumento de la presión intracraneal (con papiledema [hipertensión intracraneal benigna]); convulsión, amnesia, trastorno cognitivo, mareos, cefalea.                                                                                                                                                                                                                             |
| <b><i>Trastornos oculares</i></b>                           | Coriorretinopatía, catarata, glaucoma, exoftalmos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b><i>Trastornos del oído y del laberinto</i></b>           | Vértigo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

**Tabla 2. Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento**

| <b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>                                   | <b>Reacciones Adversas al Medicamento</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Trastornos cardíacos</i>                                                   | Falla cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles).                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Trastornos vasculares</i>                                                  | Trombosis, hipertensión, hipotensión, rubor facial.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>                    | Embolismo pulmonar, hipo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>                                          | Úlcera péptica (con posible perforación de la úlcera péptica y hemorragia por úlcera péptica), perforación intestinal, hemorragia gástrica, pancreatitis, esofagitis ulcerativa, esofagitis, distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas.                                                                                                 |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>                          | Angioedema, hirsutismo, petequia, equimosis, atrofia de la piel, eritema, hiperhidrosis, estrías de la piel, erupción, prurito, urticaria, acné.                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>                  | Debilidad muscular, mialgia, miopatía, rabdomiólisis, atrofia muscular, osteoporosis, osteonecrosis, fractura patológica, artropatía neuropática, artralgia, retardo en el crecimiento.                                                                                                                                                                          |
| <i>Trastornos del sistema reproductivo y mamario</i>                          | Menstruación irregular.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración</i>       | Deterioro en la curación de las heridas, edema periférico, fatiga, malestar.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Exploraciones complementarias</i>                                          | Incremento de la presión intraocular, disminución de la tolerancia a carbohidratos, disminución del potasio sanguíneo, aumento de calcio en la orina, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de urea en sangre, supresión de reacciones a pruebas dérmicas <sup>*</sup> |
| <i>Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i> | Fractura por compresión espinal, ruptura del tendón                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

<sup>\*</sup> No es un TP del MedDRA.

<sup>†</sup> Peritonitis puede ser el signo o síntoma principal de un trastorno gastrointestinal, como puede ser una perforación, obstrucción o pancreatitis (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso).

#### **4.9. Sobredosificación**

No hay síndrome clínico de sobredosis aguda con corticosteroides.

Los reportes de toxicidad aguda y/o muerte después de la sobredosis por corticosteroides son raros. En el caso de sobredosis, no hay antídoto específico disponible; el tratamiento es de soporte y sintomático.

La metilprednisolona es dializable.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades Farmacodinámicas**

La metilprednisolona es un potente antiinflamatorio esteroideo. Tiene mayor potencia antiinflamatoria que la prednisolona y menos tendencia que esta última a inducir retención de sodio y agua. La potencia relativa de la metilprednisolona para la hidrocortisona es al menos cuatro a una.

### **5.2. Propiedades Farmacocinéticas**

Independiente de la vía de administración, la farmacocinética de la metilprednisolona es lineal.

#### Absorción:

La metilprednisolona se absorbe rápidamente y la concentración máxima en plasma de metilprednisolona se alcanza alrededor de 1,5 a 2,3 horas entre dosis, luego de una administración oral en adultos saludables normales. La biodisponibilidad absoluta de la metilprednisolona en personas normales sanas generalmente es alta (82% a 89%) después de la administración oral.

#### Distribución:

La metilprednisolona se distribuye ampliamente en los tejidos, cruza la barrera hematoencefálica y se secreta en la leche materna. Su volumen aparente de distribución es de aproximadamente 1,4 L/kg. La unión a las proteínas plasmáticas de la metilprednisolona en humanos es aproximadamente 77%.

#### Metabolismo:

En los humanos, la metilprednisolona se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos; los principales son 20 $\alpha$ -hidroximetilprednisolona y 20 $\beta$ -hidroximetilprednisolona. El metabolismo en el hígado ocurre principalmente a través de la enzima CYP3A4. Para una lista de interacciones medicamentosas basadas en el metabolismo mediado por CYP3A4, ver sección **4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción**.

La metilprednisolona, al igual que muchos sustratos CYP3A4, también puede ser sustrato para casetes de unión al ATP (ABC) p-glicoproteína, influenciando la distribución en el tejido y las interacciones con otros medicamentos.

#### Eliminación:

El promedio de la vida media de eliminación de la metilprednisolona total está en el rango de 1,8 a 5,2 horas. La depuración total es de aproximadamente 5 a 6 mL/min/kg.

### **5.3. Datos de seguridad preclínicos**

Las bases de datos no clínicos, en combinación con evidencia de seguridad recabada de años de experiencia clínica y vigilancia poscomercialización, sustenta la seguridad de las tabletas de metilprednisolona como un potente agente antiinflamatorio en trastornos inflamatorios a corto plazo.

Con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas en ratones, ratas, conejos y perros utilizando vías de administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular y oral, no se identificaron peligros no esperados. Las toxicidades observadas en los estudios de dosis repetidas son las que se esperaba que ocurrieran con la exposición continuada a esteroides adrenocorticales exógenos.

#### Potencial carcinogénico:

La metilprednisolona no se ha evaluado de manera formal 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 acetónida pueden aumentar la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares después de administración oral en agua a ratas macho. Estos efectos tumorigénicos ocurrieron a dosis inferiores a las dosis clínicas típicas en base a mg/m<sup>2</sup>.

#### 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 µg/placa, o en ensayo de mutación genética en células ováricas de hámster chino en concentraciones de 2.000 a 10.000 µg/mL. El suleptanato de metilprednisolona no indujo una síntesis de ADN no programada en hepatocitos primarios de rata en concentraciones de 5 a 1.000 µg/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 µg/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 µg/mL.

#### Toxicidad reproductiva:

Cuando se administraron a ratas, los corticosteroides demostraron ocasionar una reducción en la fertilidad. Se administraron corticosteroides a ratas macho en dosis de 0, 10 y 25 mg/kg/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 mg/kg/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 se redujo.

Los corticosteroides han mostrado ser teratogénicos en muchas especies cuando se administran en dosis equivalentes a la dosis humana. En estudios de reproducción animal, los glucocorticoides tales como la metilprednisolona han mostrado aumentar la incidencia de malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas), letalidad embrio-fetal (p. ej., aumento de resorcciones) y retardo en el crecimiento intrauterino.

## **6. DETALLES FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Medrol® 4 mg: Lactosa monohidratada, almidón de maíz, sacarosa, estearato de calcio.

Medrol® 16 mg: Lactosa monohidratada, almidón de maíz, parafina líquida, sacarosa, estearato de calcio.

### **6.2 Incompatibilidades**

No conocida.

### **6.3 Período de validez**

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

### **6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

Mantener a temperatura no mayor a 30 °C.

**Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.**

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

#### **Presentación comercial:**

Medrol® 4 mg:

Caja x 3, 5 y 6 blísteres x 10 tabletas c/u + prospecto

Muestra Médica: Caja x 1 blíster x 10 tabletas + prospecto

Medrol® 16 mg:

Caja x 2 blísteres x 7 tabletas c/u + prospecto

Caja x 2 blísteres x 10 tabletas c/u + prospecto

Caja x 1 blíster x 14 tabletas + prospecto

**6.6. Instrucciones para el Uso/manipulación**

N/A

**Fabricado por:** Pfizer Italia S.R.L. Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Italia.

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

LLD\_Ecu\_CDSv21.0\_12Dec2024\_v1.0