

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Depo-Medrol 40 mg/ml suspensão injetável  
Depo-Medrol 80 mg/2 ml suspensão injetável

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de Depo-Medrol contém 40 mg de acetato de metilprednisolona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

##### ***A) PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR***

Quando a terapêutica oral não é viável e a concentração, dosagem e via de administração indicam que a suspensão é a alternativa aconselhável para o controlo da situação em causa, a utilização intramuscular de Depo-Medrol é indicada nas seguintes situações:

##### **1. Doenças Endócrinas**

- Insuficiência adrenocortical primária ou secundária (a hidrocortisona ou cortisona são os fármacos de eleição, podendo, no entanto, usar-se análogos sintéticos em conjugação com mineralocorticoides, quando aplicável; nas crianças é de particular importância a administração suplementar de mineralocorticoides).
- Insuficiência adrenocortical aguda (a hidrocortisona ou cortisona são os fármacos de eleição; o suplemento com mineralocorticoides pode ser necessário, especialmente quando se utilizam análogos sintéticos).
- Hiperplasia suprarrenal congénita.
- Hipercalcemia associada com cancro.
- Tiroidite não supurativa.

##### **2. Doenças Reumáticas**

Como terapêutica adjuvante para administração a curto prazo (para aliviar o doente no caso de um episódio agudo ou exacerbação) de:

- osteoartrite pós-traumática;
- sinovites de osteoartrites;
- artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil (determinados casos podem requerer terapêutica de manutenção de baixa dose);
- bursites agudas e subagudas;
- epicondilites;
- tenossinovites não específicas agudas;
- artrite gotosa aguda;
- artrite psoriática;
- espondilite anquilosante.

##### **3. Doenças do Colagénio**

Durante uma exacerbação ou como terapêutica de manutenção em casos selecionados de: lúpus eritematoso disseminado; dermatomiosite sistêmica (polimiosites); endocardite reumática aguda.

#### **4. Doenças Dermatológicas**

O Depo-Medrol está indicado nos casos de: pênfigo, eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson), dermatite exfoliativa, micoses fungoides, dermatite bolhosa herpetiforme, dermatite seborreica grave, psoríase grave.

#### **5. Estados Alérgicos**

Controlo de situações alérgicas graves ou incapacitantes não tratáveis com a terapêutica convencional: asma brônquica; dermatite de contacto; dermatite atópica; doença do soro; reações de hipersensibilidade a fármacos; reações urticariformes pós-transfusionais; edema laríngeo não-infeccioso (a epinefrina é o fármaco de primeira escolha).

#### **6. Doenças Oftálmicas**

Depo-Medrol está indicado nos processos alérgicos e inflamatórios agudos e crónicos dos olhos, tais como: herpes zóster oftálmico, irites, iridociclites, corioretinites, coroidites posteriores agudas e uveítes, nevrites óticas, oftalmia simpática, inflamação do segmento anterior, conjuntivites alérgicas, úlceras alérgicas marginais da córnea e queratites e reações de hipersensibilidade ao fármaco.

#### **7. Doenças Gastrointestinais**

Para apoiar o doente durante os períodos críticos das seguintes doenças: colite ulcerosa e enterite regional (terapêutica sistêmica).

#### **8. Doenças Respiratórias**

Depo-Medrol está indicado nos casos de: tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada (quando usado concomitantemente com quimioterapia antituberculosa apropriada), sarcoidose sintomática, beriliose, síndrome de Loeffler (não tratável por outros meios) e pneumonite de aspiração.

#### **9. Doenças Hematológicas**

Anemia hemolítica adquirida (autoimune), trombocitopenia secundária nos adultos, eritroblastopenia, anemia hipoplásica congénita (eritroide).

#### **10. Doenças Neoplásicas**

Para o tratamento paliativo de leucemias e linfomas em adultos e leucemia aguda da infância.

#### **11. Estados Edematosos**

Para indução da diurese ou remissão da proteinúria na síndrome nefrótica, sem uremia, do tipo idiopático ou devida a lúpus eritematoso.

#### **12. Outros**

Meningite tuberculosa com bloqueio subaracnóideo ou ameaça de bloqueio, quando usado concomitantemente com quimioterapia antituberculosa.

Triquinose com envolvimento neurológico ou do miocárdio.

#### ***B) PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA INTRASSINOVIAL E PERIARTICULAR VER 4.4 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO.***

Depo-Medrol está indicado como terapêutica adjuvante, a curto prazo, (para alívio do doente durante uma crise aguda ou exacerbação) nos seguintes casos: sinovites de osteoartrites; artrite reumatoide; bursites agudas e subagudas; epicondilites; tenossinovites não específicas agudas; artrite gotosa aguda; osteoartrite pós-traumática;

#### ***C) PARA ADMINISTRAÇÃO INTRALESIONAL***

Para administração intralesional nas seguintes indicações: queloides; lesões inflamatórias localizadas, hipertróficas e infiltradas devidas a: líquen planus, placas psoriáticas, granuloma anular e líquen simplex crónico (neurodermatite), lúpus eritematoso discoide, necrobiose lipóidica diabetorum e alopecia areata.

Depo-Medrol pode também ser útil nos tumores císticos de uma aponeurose ou tendão (gânglios).

#### **D) PARA INSTILAÇÃO RETAL**

Colites ulcerativas.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Devido a possíveis incompatibilidades físicas, o Depo-Medrol suspensão injetável não deve ser diluído ou misturado com outras soluções. Os fármacos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente para detecção de partículas e coloração, antes da administração, sempre que a solução e a embalagem o permitam.

#### Administração para efeito local

A terapêutica com Depo-Medrol não evita a instituição de terapêutica convencional. Apesar deste meio de tratamento aliviar os sintomas, não tem atividade curativa sobre o agente etiológico da inflamação.

#### 1. Doença reumatoide e osteoartrite

A dose para administração intra-articular depende do tamanho da articulação e varia com a gravidade da situação a tratar em cada doente. Em casos crónicos, as injeções podem ser repetidas com intervalos que variam de uma a cinco ou mais semanas dependendo do grau de alívio obtido após a injeção inicial. As doses no quadro seguinte constituem um guia posológico geral:

**Tabela 1. Orientações posológicas gerais**

Tamanho da Articulação	Exemplos	Intervalo da Dose
Grande	Joelho, tornozelo, ombro	20 a 80 mg
Média	Cotovelo, pulso	10 a 40 mg
Pequena	Metacarpofalângica, interfalângica, esternoclavicular e acromioclavicular	4 a 10 mg

Técnica: Recomenda-se o estudo anatómico da articulação antes de se tentar uma injeção intra-articular. Para obtenção do efeito anti-inflamatório completo é importante que a injeção seja feita no espaço sinovial. Empregando a mesma técnica estéril da punção lombar, inserir uma agulha de 20 a 24 G (em seringa seca) rapidamente na cavidade sinovial. Uma infiltração de procaína é eletiva. A aspiração de apenas algumas gotas de fluido articular prova que a agulha penetrou no espaço pretendido. O local da injeção é determinado pelo ponto onde a cavidade sinovial é mais superficial, menos vascularizada e menos enervada. Com a agulha na posição, retira-se a seringa de aspiração e substitui-se por outra seringa contendo a quantidade desejada de Depo-Medrol. Aspira-se novamente um pouco de líquido sinovial para nos certificarmos de que a agulha continua na posição correta. Após a injeção faz-se a mobilização passiva da articulação para promover a mistura do líquido sinovial com a suspensão. Cobre-se o local com uma compressa esterilizada.

O joelho, tornozelo, pulso, cotovelo, ombro, as articulações falângicas e a anca são bons locais para injeção intra-articular. Na anca devem tomar-se precauções para evitar os grandes vasos desta área. As articulações que não se podem utilizar para injeção intra-articular são as anatomicamente inacessíveis tais como: articulações da coluna e as desprovidas de espaço sinovial, como as sacroilíacas. Em regra, o insucesso terapêutico resulta da impossibilidade de acesso ao espaço sinovial. A injeção nos tecidos circundantes proporciona pouco ou nenhum alívio. Quando se verifica insucesso, apesar da injeção ter sido administrada no espaço sinovial em regra, é irrelevante repetir o esquema posológico.

A terapêutica local não altera o processo patológico subjacente e, sempre que possível, deve ser acompanhada por fisioterapia e correção ortopédica.

Após a terapêutica intra-articular com esteroides, deverá evitar-se o trabalho excessivo das articulações nas quais se obteve benefício sintomático. Se não forem tomadas as devidas precauções pode ocorrer um aumento na deterioração das articulações o que anulará os efeitos benéficos do esteroide.

Não se deve injetar nas articulações instáveis. Injeções intra-articulares repetidas podem provocar em alguns casos instabilidade nas articulações. Em casos especiais sugerem-se exames radiológicos para rastreamento de deterioração.

Se se usar um anestésico local antes da injeção de Depo-Medrol devem respeitar-se as observações incluídas no folheto informativo.

## 2. Bursite

Desinfeta-se o local da injeção e anestesia-se com cloridrato de procaína a 1%. Introduce-se na bolsa uma agulha de 20 a 24 G e aspira-se o líquido sinovial com uma seringa. Com a seringa em posição, muda-se de seringa, substituindo a seringa de aspiração por outra seringa contendo a quantidade desejada de Depo-Medrol, e injeta-se a dose necessária. Após a injeção retira-se a agulha e cobre-se o local com uma compressa.

## 3. Outros: Quistos Sinoviais, Tendinites, Epicondilites

No tratamento de situações tais como tendinites ou tenossinovites, deve ter-se cuidado em aplicar um antisséptico eficaz sobre a pele e injetar a suspensão na bainha tendinosa e não no tecido tendinoso. O tendão palpa-se facilmente em extensão. Devido à ausência de uma verdadeira bainha tendinosa no tendão de Aquiles, não se deve utilizar o Depo-Medrol nesta situação. Ao tratar situações como a epicondilite deve definir-se cuidadosamente a área mais sensível à dor, injetando a suspensão na zona. Para os quistos sinoviais das bainhas tendinosas a suspensão é injetada diretamente no quisto. Em muitos casos uma única injeção proporciona uma redução marcada no volume do quisto que pode mesmo regredir.

A dose para o tratamento destas situações varia em cada caso entre 4 e 30 mg. Nas situações crônicas ou recorrentes pode ser necessário repetir as injeções.

As precauções de assepsia habituais devem ser observadas em cada injeção.

## 4. Injeções de ação local em situações dermatológicas

Após a desinfecção com um antisséptico apropriado como álcool a 70%, injetam-se na lesão 20 a 60 mg. Pode ser necessário distribuir as doses entre 20 a 40 mg, em injeções locais repetidas no caso de grandes lesões. Deve ter-se cuidado em evitar a injeção de quantidade passível de provocar descoloração, pois há a probabilidade de aparecimento de uma zona necrosada. Em regra, utilizam-se 1 a 4 injeções variando o intervalo entre elas com o tipo de lesão, duração e grau de melhoras registadas, após a primeira injeção.

## Administração para efeito sistémico

A posologia para administração intramuscular varia com a situação a tratar. Quando se deseja um efeito prolongado a dose semanal pode ser calculada multiplicando a dose oral diária por sete, e administrada de uma só vez por injeção intramuscular.

O esquema posológico deve ser individualizado de acordo com a gravidade da doença e resposta do doente. Para recém-nascidos e crianças, a posologia deve ser reduzida, mas deverá ser determinada mais pela gravidade da situação clínica do que pela observância da relação indicada pela idade ou pelo peso corporal.

A terapêutica hormonal é um adjuvante e não um substituto da terapêutica convencional. A posologia deve ser diminuída ou abandonada gradualmente sempre que o fármaco for administrado por mais que alguns dias. A gravidade, o prognóstico, possível duração da doença e reação do doente à medicação são os principais fatores determinantes da posologia. Se ocorrer um período de remissão espontânea numa situação crônica a terapêutica deve ser abandonada. Durante uma terapêutica prolongada devem realizar-se exames laboratoriais de rotina tais como: análise de urina, glicémia pós-prandial, Raio X tórax, determinação da pressão arterial e peso corporal. Doentes com antecedentes de úlcera ou apresentando dispepsia significativa devem realizar Raio X do trato gastrointestinal superior.

Nos doentes com síndrome adrenogenital pode ser suficiente uma injeção intramuscular de 40 mg de 2 em 2 semanas. A dose de manutenção para os doentes com artrite reumatoide varia entre 40 e 120 mg por semana, por via intramuscular. Para as lesões dermatológicas a dose intramuscular semanal pode variar entre 40 e 120 mg durante um período de tratamento de 1 a 4 semanas. Nas dermatites agudas e graves, pode obter-se alívio 8 a 12 horas após a administração de uma única dose de 80 a 120 mg. Nas dermatites de contacto crónicas podem ser necessárias injeções repetidas com intervalos de 5 a 10 dias. Na dermatite seborreica pode bastar uma dose semanal de 80 mg para controlar a situação.

Nos doentes asmáticos pode obter-se alívio entre 6 a 48 horas, podendo durar desde vários dias até 2 semanas, apenas com uma injeção intramuscular de 80 a 120 mg.

Se há sinais de stress associados com a situação em tratamento deve aumentar-se a posologia. Caso seja necessário um efeito hormonal intenso e rápido recomenda-se a administração intravenosa de succinato sódico de metilprednisolona, dada a sua elevada solubilidade.

#### Administração por instilação retal (via retal)

Depo-Medrol em doses de 40 a 120 mg administrado em enemas de retenção ou por gota-a-gota contínuo, 3 a 7 vezes por semana, durante duas ou mais semanas, demonstrou ser uma terapêutica adjuvante útil no tratamento de alguns doentes com colite ulcerativa. Muitos doentes podem ser controlados com 40 mg de Depo-Medrol administrado em 30 a 300 ml de água, dependendo do grau de envolvimento da mucosa inflamada. Devem instituir-se outras medidas terapêuticas convencionais.

#### Modo de administração

via intramuscular, via periarticular, via intrassinovial, via intra-articular, uso intralesional e via retal (por instilação retal).

### **4.3 Contraindicações**

O Depo-Medrol está contraindicado:

- em doentes com infeções fúngicas sistémicas;
- em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- em bebés prematuros ou recém nascidos;
- para administração por via intratecal;
- para administração por via epidural;
- para administração por via intravenosa.

A administração de vacinas vivas, ou vivas e atenuadas, está contraindicada em doentes a receber doses imunossupressoras de corticosteroides.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Este medicamento não se destina a utilização multidose. Após administração da dose indicada, qualquer suspensão restante deverá ser inutilizada.

Embora os cristais de adrenocorticosteroides na derme suprimam a reação inflamatória, a sua presença pode causar desintegração dos elementos celulares e alterações físico-químicas na estrutura do tecido conjuntivo. Estas alterações atróficas podem originar depressões pouco profundas no local da injeção, proporcionais à dose de esteroide injetada. Em regra, a regeneração é completa dentro de poucos meses, ou depois de todos os cristais terem sido absorvidos.

A fim de reduzir a incidência da atrofia cutânea, deve-se evitar exceder as doses indicadas para as injeções intradérmicas. Sempre que possível, devem fazer-se múltiplas pequenas injeções na área da lesão. A técnica da injeção intrassinovial e intramuscular deve incluir precauções para evitar a injeção ou extravasão na derme. A injeção no músculo deltoide deverá ser evitada devido a uma elevada incidência de atrofia subcutânea.

### **Efeitos imunossupressores/Aumento da suscetibilidade a infecções**

Os corticosteroides podem aumentar a suscetibilidade a infecções e podem mascarar alguns sinais de infecção, podendo surgir durante a sua utilização novas infecções. Regista-se também uma diminuição da resistência e incapacidade de localização da infecção. A utilização de corticosteroides simples ou em associação com outros agentes imunossupressores que afetam a imunidade celular, humoral ou a função neutrófila, pode estar associada ao aparecimento de infecções patogénicas, incluindo infecções de origem viral, bacteriana, fúngica, protozoária ou helmíntica, localizadas em qualquer parte do corpo. Estas infecções podem ser moderadas, mas podem atingir gravidade e, por vezes, ser fatais. O aumento das doses de corticosteroides eleva a taxa de incidência de complicações infecciosas.

Na presença de infecção aguda não usar as vias intrassinovial ou intratendinosa para obtenção de efeito local.

Os indivíduos a quem está a ser administrada uma terapêutica com fármacos que suprimem o sistema imunitário são mais suscetíveis a infecções do que os indivíduos saudáveis. Por exemplo, a varicela e o sarampo podem ter uma progressão mais grave, ou mesmo fatal, em crianças ou adultos não imunizados a receber corticosteroides.

A administração de vacinas vivas, ou vivas e atenuadas, está contraindicada em doentes a receber doses imunossupressoras de corticosteroides. As vacinas mortas ou inativadas podem ser administradas a doentes a receber doses imunossupressoras de corticosteroides; no entanto, a resposta a tais vacinas pode estar diminuída. Os procedimentos de imunização indicados podem ser aplicados a doentes a receber doses não-imunossupressoras de corticosteroides.

A utilização de corticosteroides na tuberculose ativa deve ser apenas aplicada aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada nos quais os corticosteroides são usados como adjuvantes duma terapêutica antituberculosa adequada.

Se forem administrados corticosteroides a doentes com tuberculose latente ou com reatividade à tuberculina deve efetuar-se uma observação cuidada a fim de detetar uma possível reativação da doença. Durante uma corticoterapia prolongada estes doentes devem também receber quimioprolifáticos.

Foi notificada a ocorrência de sarcoma de Kaposi em doentes a receber terapêutica corticosteroide. A descontinuação dos corticosteroides pode resultar na remissão clínica.

A função dos corticosteroides no choque séptico tem sido controversa, com estudos iniciais a demonstrar tanto efeitos benéficos como prejudiciais. Mais recentemente, foi sugerido que os corticosteroides suplementares são benéficos em doentes em choque séptico estabelecido que apresentem insuficiência suprarrenal. No entanto, não se recomenda o seu uso em rotina no choque séptico. Uma revisão sistemática da utilização de corticosteroides em altas doses, por um curto período de tempo, não suporta a sua utilização. No entanto, meta-análises e uma revisão sugerem que administrações mais prolongadas (5-11 dias) de baixas doses de corticosteroides podem reduzir a mortalidade, especialmente em doentes em choque séptico dependente de vasopressores.

### **Efeitos no sistema imunitário**

Podem ocorrer reações alérgicas. Devido ao facto de, embora raramente, ocorrerem reações cutâneas e anafiláticas/anafilactoides em doentes sob corticoterapia, é conveniente instituírem-se medidas preventivas antes da administração, especialmente nos doentes com história de alergia a qualquer outro fármaco.

### **Efeitos endócrinos**

Aos doentes a quem está a ser administrada uma terapêutica com corticosteroides, sujeitos a um stress anormal, deve administrar-se uma dose suplementar de corticosteroides de ação rápida, antes, durante e após a situação de stress.

Doses farmacológicas de corticosteroides administradas por longos períodos de tempo podem resultar em supressão hipotalâmica-pituitária-suprarrenal (insuficiência adrenocortical secundária). O grau e duração da insuficiência adrenocortical produzida é variável entre doentes e depende da dose, frequência, altura da administração e duração da terapêutica com glucocorticoides. Este efeito pode ser minimizado pela utilização de terapêutica em dias alternados.

Adicionalmente, pode ocorrer insuficiência suprarrenal aguda fatal, se os glucocorticoides forem retirados de forma abrupta. A insuficiência adrenocortical induzida pelo fármaco pode ser minimizada pela redução gradual da dose. Este tipo de insuficiência relativa pode persistir ao longo de meses após a descontinuação da terapêutica; portanto, em qualquer situação de stress que ocorra durante este período, a hormonoterapia deve ser reinstituída.

Pode também ocorrer uma “síndrome de privação” de esteroides, aparentemente não relacionada com a insuficiência suprarrenal, após a interrupção abrupta dos glucocorticoides. Esta síndrome inclui sintomas como: anorexia, náuseas, vômitos, letargia, cefaleias, febre, dor articular, descamação, mialgia, perda de peso e/ou hipotensão. Pensa-se que estes efeitos são devidos a uma alteração repentina na concentração de glucocorticoides e não devido a níveis baixos de corticosteroides.

Os glucocorticoides devem ser evitados em doentes com a doença de Cushing, uma vez que podem provocar ou agravar a síndrome de Cushing.

Observa-se uma potenciação do efeito dos corticosteroides nos doentes com hipotiroidismo.

### **Metabolismo e Nutrição**

Os corticosteroides, incluindo a metilprednisolona, podem aumentar a glucose sanguínea, agravar diabetes pré-existente, e predispor os indivíduos em terapêutica de longa duração com corticosteroides a diabetes *mellitus*.

### **Efeitos Psiquiátricos**

Durante o tratamento com corticosteroides podem ocorrer alterações psíquicas, desde euforia, insónia, alterações do humor, alterações da personalidade e depressão grave a manifestações claramente psicóticas. Caso exista instabilidade emocional ou tendências psicóticas, pode verificar-se o seu agravamento com o uso de corticosteroides.

Podem ocorrer reações adversas psiquiátricas potencialmente graves com esteroides sistémicos. Os sintomas surgem, geralmente, poucos dias ou semanas após o início do tratamento. A maioria das reações desaparece após a redução da dose ou descontinuação, embora possa ser necessário um tratamento específico. Foram notificados efeitos psicológicos após a descontinuação dos corticosteroides, mas a sua frequência é desconhecida. Os doentes/prestadores de cuidados devem ser alertados para procurar assistência médica se os doentes desenvolverem sintomas psicológicos, em especial se se suspeitar de humor deprimido ou ideação suicida. Os doentes/prestadores de cuidados devem ser alertados para possíveis distúrbios psiquiátricos que podem ocorrer durante, ou imediatamente após, a redução da dose/descontinuação de esteroides sistémicos.

### **Efeitos no Sistema Nervoso**

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com perturbações convulsivas.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com *mistenia gravis* (ver também a informação sobre miopatia na secção Efeitos Musculoesqueléticos).

Foram notificados casos de lipomatose epidural em doentes a utilizar corticosteroides, geralmente nos casos de utilização prolongada com doses elevadas.

### **Perturbações visuais**

Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser

considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistêmicos e tópicos. A coriorretinopatia serosa central pode causar descolamento da retina.

A utilização prolongada de corticosteroides pode provocar cataratas subcapsulares posteriores e cataratas nucleares (especialmente em crianças), exoftalmia ou pressão intraocular aumentada, o que pode resultar em glaucoma com possível lesão dos nervos óticos. Pode haver aumento de infecções oculares secundárias devidas a fungos ou vírus em doentes a receber glucocorticoides.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com *herpes simplex* ocular devido a uma possível perfuração da córnea.

### **Efeitos Cardíacos**

Se forem utilizadas doses elevadas e tratamentos prolongados, os efeitos adversos dos glucocorticoides no sistema cardiovascular, tais como dislipidemia e hipertensão, podem predispor os doentes tratados com fatores de risco cardiovasculares pré-existentes a efeitos cardiovasculares adicionais. Assim, os corticosteroides devem ser utilizados de forma criteriosa nestes doentes, devendo prestar-se atenção à alteração do risco e à possível necessidade de monitorização cardíaca adicional.

Os corticosteroides sistêmicos devem ser usados com precaução, e apenas se estritamente necessário, nos casos de insuficiência cardíaca congestiva.

### **Efeitos Vasculares**

Foram notificados casos de trombose incluindo tromboembolismo venoso com a utilização de corticosteroides. Deste modo, os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes que tenham ou possam ter predisposição para perturbações tromboembólicas.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com hipertensão.

### **Efeitos Gastrointestinais**

Doses elevadas de corticosteroides podem causar pancreatite aguda.

Não há consenso generalizado sobre se os corticosteroides "per se" são responsáveis pelas úlceras pépticas detetadas durante a terapêutica; contudo, a terapêutica com glucocorticoides pode mascarar os sintomas da úlcera péptica, com a probabilidade de ocorrência de perfuração ou hemorragia sem dor significativa. A terapêutica com glucocorticoides pode mascarar a peritonite ou outros sinais e sintomas associados a problemas gastrointestinais, como perfuração, obstrução e pancreatite. O risco de desenvolvimento de úlceras gastrointestinais aumenta quando se associa os corticoides a AINEs.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em colites ulcerosa não específicas, com probabilidades de perfuração, abscessos ou outras infecções piogénicas. Também se deve ter cuidado nas diverticulites, anastomoses intestinais recentes e úlcera péptica ativa ou latente em que os esteroides são utilizados sob indicação específica ou como terapêutica adjuvante.

### **Efeitos Hepatobiliares**

A administração intravenosa intermitente cíclica da metilprednisolona (geralmente numa dose inicial  $\geq$  1 g/dia) pode provocar lesão hepática induzida por fármacos, incluindo hepatite aguda ou aumento das enzimas hepáticas. Foram notificados casos raros de hepatotoxicidade. O tempo até ao seu aparecimento pode ser várias semanas ou superior. Na maioria dos casos notificados foi observada a resolução dos acontecimentos adversos após a descontinuação do tratamento. Deste modo, é necessária uma monitorização apropriada.

Foram notificados casos de trombose, incluindo tromboembolismo venoso, com a utilização de corticosteroides. Deste modo, os corticosteroides devem ser utilizados com precaução em doentes que tenham ou possam ter predisposição para perturbações tromboembólicas.

### **Efeitos Musculosqueléticos**

Foi notificada miopatia aguda com o uso de altas doses de corticosteroides, mais comum em doentes com perturbações da transmissão neuromuscular (por ex., *miastenia gravis*), ou em doentes a receber terapêutica concomitante com anticolinérgicos, tais como fármacos bloqueadores neuromusculares (por ex., pancurónio). Esta miopatia aguda é generalizada, pode envolver músculos respiratórios e oculares, e pode resultar em quadriparesia. Pode ocorrer um aumento da creatina quinase. A melhoria clínica ou recuperação após a interrupção dos corticosteroides pode demorar semanas ou anos.

A osteoporose é um efeito secundário frequente, mas pouco frequentemente identificado, associado à terapêutica prolongada com doses elevadas de glucocorticoides.

### **Distúrbios Renais e Urinários**

É necessária precaução em doentes com esclerose sistémica devido ao aumento da incidência de crises de esclerodermia renal observadas com corticosteroides, incluindo a metilprednisolona.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com insuficiência renal.

### **Exames Complementares de Diagnóstico**

Doses médias e elevadas de hidrocortisona ou cortisona podem provocar aumento da pressão arterial, retenção de sal e água e aumento da excreção de potássio. Estes efeitos têm menor probabilidade de ocorrência com os derivados sintéticos, exceto quando utilizados em doses elevadas. Uma dieta restritiva em sal e um suplemento de potássio podem ser necessários. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.

### **Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações.**

A utilização de corticosteroides sistémicos não está recomendada e por isso não deve ser utilizada para tratar lesões cerebrais traumáticas. Um estudo multicêntrico revelou um aumento da mortalidade à semana 2 e 6 meses após a lesão, em doentes a quem foi administrado succinato sódico de metilprednisolona comparativamente ao placebo. Não foi estabelecida a relação causal com o tratamento de succinato sódico de metilprednisolona.

### **Outras advertências e precauções**

Em virtude das reações associadas aos glucocorticoides dependerem da dose e duração do tratamento, deve-se ponderar os possíveis riscos/benefícios em cada caso individualmente, tanto no que respeita à dose como à duração do tratamento. Deve também ponderar-se a adequabilidade da terapêutica diária ou intermitente.

Foram reportados casos de convulsões em administração simultânea de metilprednisolona e ciclosporina. Uma vez que a administração concomitante destes dois fármacos resulta numa inibição mútua do metabolismo, é possível que haja maior probabilidade de ocorrência de convulsões e outros efeitos secundários associados ao uso de cada fármaco individualmente.

Na experiência pós-comercialização, foi notificada síndrome de lise tumoral (SLT) em doentes com neoplasias malignas, incluindo neoplasias hematológicas e tumores sólidos, após a utilização de corticosteroides sistémicos em monoterapia ou em associação com outros agentes quimioterapêuticos. Os doentes com alto risco de SLT, tais como doentes com tumores com alta taxa proliferativa, alta carga tumoral e alta sensibilidade a agentes citotóxicos, devem ser cuidadosamente monitorizados e devem ser tomadas as precauções adequadas.

O ácido acetilsalicílico e os anti-inflamatórios não esteroides devem ser usados com precaução quando administrados conjuntamente com corticosteroides.

As precauções seguintes aplicam-se aos corticosteroides administrados parenteralmente. A injeção intrassinovial de um corticosteroide pode produzir efeitos sistémicos bem como efeitos locais.

A confirmação de presença de fluido sinovial é necessária para exclusão de um processo infeccioso.

Aumento da sensação dolorosa acompanhado por edema local, com redução articular motora, febre e mal-estar geral são indicativos de artrite séptica. Caso tal se verifique e se confirme o diagnóstico de sepsis deve instituir-se uma terapêutica antibacteriana apropriada.

Deve evitar-se a injeção local de um esteroide numa articulação previamente infetada. Os corticosteroides não devem ser injetados em articulações instáveis.

Deve utilizar-se sempre técnica estéril para prevenir infeções ou contaminação.

O grau de absorção por via intramuscular é mais lento.

### **Precauções especiais**

Depo-Medrol não deve ser administrado por qualquer via que não as descritas na secção 4.1

Indicações terapêuticas. É muito importante que, durante a administração de Depo-Medrol seja usada a técnica e os cuidados necessários que assegurem a colocação exata da medicação.

Foram notificados acontecimentos médicos graves associados à administração intratecal/epidural (ver secção 4.8). Devem ser tomadas as medidas adequadas para evitar a injeção intravascular.

Os doentes, enquanto submetidos à terapêutica pelos corticosteroides, não devem ser vacinados contra a varíola. Não devem ser considerados outros processos de imunização nos doentes recebendo corticosteroides, particularmente se em doses elevadas, devido ao possível risco de complicações neurológicas e a uma ausência de resposta de anticorpos.

Depo-Medrol não deve ser administrado a doentes com hipotiroidismo, estados psicóticos, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus ou glaucoma.

Não é recomendada a interrupção abrupta da terapêutica com corticosteroides sistémicos, em especial quando administradas doses suprafisiológicas por um período superior a 3 semanas, em doentes submetidos a esquemas terapêuticos prévios de longa duração (meses a anos) no ano prévio ao tratamento com Depo-Medrol e em doentes em que existe a possibilidade de insuficiência suprarrenal de causa endógena.

Foi notificado, após administração de corticosteroides sistémicos, crise de feocromocitoma que pode ser fatal. Os corticosteroides só devem ser administrados a doentes com suspeita ou confirmação de feocromocitoma após avaliação apropriada do risco/benefício.

Prevê-se que o tratamento em associação com inibidores da CYP3A, incluindo medicamentos que contêm cobicistate, aumente o risco de efeitos secundários sistémicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos secundários sistémicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes serem monitorizados relativamente a estes efeitos.

### **População pediátrica**

Deve vigiar-se cuidadosamente o crescimento e desenvolvimento de lactentes e crianças a quem está a ser administrada terapêutica prolongada com corticosteroides. Pode ocorrer a supressão do crescimento em crianças a receber uma terapêutica diária prolongada, com doses divididas de glucocorticoides. A utilização deste regime posológico deve ser restringida às situações mais graves.

Os bebés e as crianças a receber terapêutica prolongada com corticosteroides têm um risco significativo de pressão intracraniana aumentada.

Doses elevadas de corticosteroides podem causar pancreatite em crianças.

### **Informação sobre os excipientes**

#### **Sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml. Os doentes em dieta com baixo teor em sódio podem ser informados de que este medicamento é praticamente “isento de sódio”.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A metilprednisolona é um substrato enzimático do citocromo P450 (CYP) e é metabolizada principalmente pela enzima CYP3A4. A enzima CYP3A4 é a enzima dominante da subfamília CYP mais comum no fígado dos humanos adultos. Esta enzima catalisa a 6 $\beta$ -hidroxilação dos esteroides, o passo metabólico essencial da fase I para os corticosteroides endógenos e sintéticos. Muitos outros compostos são igualmente substratos da CYP3A4, alguns dos quais (assim como outros fármacos) demonstraram modificar o metabolismo dos glucocorticoides por indução (regulação positiva) ou inibição da enzima CYP3A4 (Tabela 2).

**INIBIDORES DA CYP3A4** – Fármacos que inibem a atividade CYP3A4 geralmente diminuem a depuração hepática e aumentam a concentração plasmática dos medicamentos que são substratos da CYP3A4, tal como a metilprednisolona. Na presença de um inibidor da CYP3A4, a dose de metilprednisolona pode ter que ser ajustada de modo a evitar toxicidade pelo esteroide (Tabela 2).

**INDUTORES DA CYP3A4** - Fármacos que induzem a atividade da CYP3A4 geralmente aumentam a depuração hepática, resultando numa concentração plasmática diminuída dos medicamentos que são substratos da CYP3A4. A administração simultânea pode requerer um aumento da dose de metilprednisolona de modo a alcançar-se o resultado desejado (Tabela 2).

**SUBSTRATOS DA CYP3A4** - Na presença de outro substrato da CYP3A4, a depuração hepática da metilprednisolona pode ser afetada, sendo necessário os ajustes de dose correspondentes. É possível que os efeitos adversos associados ao uso de cada fármaco isoladamente possam ocorrer com maior probabilidade no caso de administração simultânea (Tabela 2).

**EFEITOS MEDIADOS POR NÃO-CYP3A4** – As outras interações e efeitos que podem ocorrer com a metilprednisolona estão descritos na Tabela 2 abaixo.

**Tabela 2. Efeitos/Interações importantes de fármacos ou substâncias com a metilprednisolona**

<b>Tipo ou Classe de Fármaco - FÁRMACO OU SUBSTÂNCIA</b>	<b>Interação ou Efeito</b>
Antibacteriano - ISONIAZIDA	INIBIDOR DA CYP3A4. Adicionalmente, existe um potencial efeito da metilprednisolona na taxa de acetilação e depuração da isoniazida.
Antibiótico, Antituberculoso - RIFAMPICINA	INDUTOR DA CYP3A4
Anticoagulantes (orais)	O efeito da metilprednisolona nos anticoagulantes orais é variável. Foram notificados casos de efeito aumentado ou diminuído dos anticoagulantes, quando administrados em simultâneo com corticosteroides. Deste modo, os índices de coagulação devem ser monitorizados de modo a manter os efeitos anticoagulantes desejados.
Anticonvulsivante - CARBAMAZEPINA	INDUTOR (e SUBSTRATO) DA CYP3A4
Anticonvulsivantes - FENOBARBITAL - FENITOÍNA	INDUTORES DA CYP3A4
Anticolinérgicos - BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES	Os corticosteroides podem influenciar o efeito dos anticolinérgicos. 1) Foi notificada uma miopatia aguda com o uso concomitante de altas doses de corticosteroides e anticolinérgicos, tais como fármacos bloqueadores neuromusculares (para informações adicionais, ver secção 4.4 Advertências e Precauções, Musculosquelético). 2) Foi notificado antagonismo dos efeitos bloqueadores

<b>Tipo ou Classe de Fármaco - FÁRMACO OU SUBSTÂNCIA</b>	<b>Interação ou Efeito</b>
	neuromusculares do pancurônio e vecurônio, em doentes a receber corticosteroides. Esta interação pode ser esperada com todos os bloqueadores neuromusculares competitivos.
Anticolinesterásicos	Os esteroides podem reduzir os efeitos dos anticolinesterásicos na <i>miastenia gravis</i> .
Antidiabéticos	Uma vez que os corticosteroides podem aumentar as concentrações de glucose no sangue, poderá ser necessário efetuar ajustes da dosagem de agentes antidiabéticos.
Antieméticos - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INIBIDORES (e SUBSTRATOS) DA CYP3A4
Antifúngicos - ITRACONAZOL - CETOCONAZOL	INIBIDORES (e SUBSTRATOS) DA CYP3A4
Antivíricos - INIBIDORES DA PROTEASE - VIH	INIBIDORES (e SUBSTRATOS) DA CYP3A4 1- Os inibidores da protease, tais como indinavir e ritonavir, podem aumentar as concentrações plasmáticas dos corticosteroides. 2) Os corticosteroides podem induzir o metabolismo dos inibidores da protease do VIH, resultando em concentrações plasmáticas reduzidas.
Potenciador farmacocinético - COBICISTATE	Inibidor da CYP3A4 Para mais informação ver secção 4.4.
Inibidor da aromatase - AMINOGLUTETIMIDA	A supressão suprarrenal induzida pela aminoglutetimida pode exacerbar alterações endócrinas causadas pelo tratamento prolongado com glucocorticoides.
Bloqueadores do canal de cálcio - DILTIAZEM	INIBIDOR (e SUBSTRATO) DA CYP3A4
Contracetivos (orais) - ETINILESTRADIOL/ NORETINDRONA	INIBIDOR (e SUBSTRATO) DA CYP3A4
- SUMO DE TORANJA	INIBIDOR DA CYP3A4
Imunossuppressores - CICLOSPORINA	INIBIDOR (e SUBSTRATO) DA CYP3A4 1) Ocorre inibição mútua do metabolismo com o uso concomitante de ciclosporina e metilprednisolona, o que pode aumentar a concentração plasmática de um ou de ambos os fármacos. Deste modo, é possível que os efeitos adversos associados ao uso isolado de cada fármaco tenham maior probabilidade de ocorrer no caso de uso concomitante. 2) Foram notificadas convulsões com o uso concomitante de metilprednisolona e ciclosporina.
Imunossupressor - CICLOFOSFAMIDA - TACROLIMUS	SUBSTRATO DA CYP3A4
Antibacteriano macrólido - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	INIBIDOR (e SUBSTRATO) DA CYP3A4
Antibacteriano macrólido - TROLEANDOMICINA	INIBIDOR DA CYP3A4
AINEs (anti-inflamatórios não esteroides) - altas doses de ASPIRINA (ácido acetilsalicílico)	1) Pode haver incidência aumentada de hemorragias gastrointestinais e ulceração quando os corticosteroides são administrados com AINEs. 2) A metilprednisolona pode aumentar a depuração de doses elevadas de ácido acetilsalicílico o que pode diminuir os níveis

<b>Tipo ou Classe de Fármaco - FÁRMACO OU SUBSTÂNCIA</b>	<b>Interação ou Efeito</b>
	séricos de salicilatos. A descontinuação do tratamento com metilprednisolona pode resultar num aumento dos níveis séricos de salicilatos, o que pode originar um aumento do risco de toxicidade pelos salicilatos 3) O ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com precaução em conjunto com os corticosteroides em doentes com hipoprotrombinemia.
Agentes depletors de potássio	Quando os corticosteroides são administrados concomitantemente com agentes depletors de potássio (ou seja, diuréticos), os doentes devem ser monitorizados de perto relativamente ao desenvolvimento de hipocalemia. Existe igualmente um risco acrescido de hipocalemia com o uso concomitante de corticosteroides com anfotericina B, xantinas ou beta2-agonistas.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Fertilidade

Foi observada diminuição da fertilidade em ratos tratados com corticosteroides (ver secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica).

##### Gravidez

Estudos em animais demonstraram que os corticosteroides, quando administrados à mãe em altas doses, podem causar malformações fetais. No entanto, os corticosteroides não parecem causar anomalias congénitas quando administrados a mulheres grávidas. Uma vez que não foram realizados estudos reprodutivos humanos adequados com metilprednisolona, este medicamento só deve ser usado durante a gravidez após uma avaliação cuidadosa da relação risco benefício para a mãe e para o feto.

Os corticosteroides atravessam rapidamente a placenta. Um estudo retrospectivo constatou uma incidência aumentada de baixo peso à nascença em lactentes de mães que recebiam corticosteroides. Em humanos, o risco de baixo peso à nascença parece estar relacionado com a dose e pode ser minimizado pela administração de doses mais baixas de corticosteroides.

Os recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez, devem ser cuidadosamente observados e analisados a fim de se diagnosticarem sinais de insuficiência suprarrenal. Embora a insuficiência suprarrenal neonatal aparente ser rara em lactentes que foram expostos a corticosteroides no útero.

Pode eventualmente haver o risco de ocorrência de fenda palatina e atraso do crescimento intrauterino.

Foi observado o aparecimento de cataratas em lactentes de mães que receberam um tratamento prolongado com corticosteroides durante a gravidez.

Não se conhecem os efeitos dos corticosteroides no trabalho de parto e parto.

##### Amamentação

Os corticosteroides são excretados no leite materno.

Os corticosteroides que passam para o leite materno podem impedir o crescimento e interferir com a produção endógena de glucocorticoides em lactentes amamentados. Este medicamento só deve ser utilizado durante o aleitamento após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco para a mãe e recém-nascido.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O efeito dos corticosteroides na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas não foi avaliado de forma sistemática. Existe a possibilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis, tais como tonturas,

vertigens, perturbações visuais e fadiga após o tratamento com corticosteroides. Se tiverem algum destes efeitos indesejáveis, os doentes não devem conduzir nem utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

**Foram notificadas as seguintes reações adversas para as vias de administração contraindicadas intratecal/epidural: aracnoidite, doença gastrointestinal funcional/disfunção da bexiga, cefaleia, meningite, paraparesia/paraplegia, convulsões, perturbações sensoriais.**

A frequência é definida como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  e  $< 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeitos indesejáveis</b>
<b>Infeções e infestações</b>	Frequentes	Infeção
	Desconhecido	Infeção oportunista; Infeção no local de injeção; Peritonite*
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	Desconhecido	Leucocitose
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Desconhecido	Hipersensibilidade a fármacos, Reação anafilática, reação anafilatoide
<b>Doenças endócrinas</b>	Frequentes	Cushingoide
	Desconhecido	Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, síndrome de abstinência de esteroides
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Frequentes	Tolerância à glucose alterada; Retenção de sódio; Retenção de líquidos; Aumento da necessidade de insulina (ou de agentes hipoglicémicos nos diabéticos)
	Desconhecido	Acidose metabólica, Alcalose hipocalémica; Dislipidemia, Appetite aumentado (que pode resultar num aumento de peso); Lipomatose; Lipomatose epidural
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Frequentes	Perturbação afetiva (incluindo humor depressivo, humor eufórico). Os seguintes eventos foram mais frequentes em crianças: Oscilações do humor; Comportamento anormal; Insónia, Irritabilidade (em crianças)
	Desconhecido	Perturbação afetiva (incluindo labilidade afetiva, dependência psicológica, ideação suicida), Perturbação psicótica [incluindo Mania, Delírio, Alucinação e Esquizofrenia (agravamento)]; Estado confusional; Perturbação mental; Ansiedade; Mudança de personalidade; Oscilações do humor; Comportamento anormal; Insónia, Irritabilidade (em adultos)
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Desconhecido	Pressão intracraniana aumentada [com Papiloedema (Hipertensão intracraniana benigna)]; Convulsão; Amnésia; Alteração cognitiva; Tonturas; Cefaleia
<b>Afeções oculares</b>	Frequentes	Cataratas; Glaucoma
	Desconhecido	Exoftalmia; casos raros de cegueira associada a terapêutica intralesional ao redor da face e da cabeça; coriorretinopatia, visão turva (ver secção 4.4).

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeitos indesejáveis</b>
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	Desconhecido	Vertigens
<b>Cardiopatias</b>	Desconhecido	Insuficiência cardíaca congestiva (em doentes suscetíveis),
<b>Vasculopatias</b>	Frequentes	Hipertensão
	Desconhecido	Trombose, hipotensão, eventos trombóticos
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Desconhecido	Embolia pulmonar, soluços
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Frequentes	Úlcera péptica (com possível Perfuração de úlcera péptica e Hemorragia de úlcera péptica)
	Desconhecido	Hemorragia gástrica; Perfuração intestinal; Pancreatite; Esofagite ulcerosa; Esofagite; Dor abdominal; Distensão abdominal; Diarreia; Dispepsia; Náuseas
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Desconhecido	Hepatite, aumento das enzimas hepáticas
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Frequentes	Equimose; Acne
	Desconhecido	Angioedema; Petéquias; Atrofia cutânea; Estrias cutâneas; Hiperpigmentação cutânea; Hipopigmentação cutânea; Hirsutismo; Erupção cutânea; Eritema; Prurido; Urticária; Hiperidrose;
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Frequentes	Atraso no crescimento; Osteoporose; Fraqueza muscular
	Desconhecido	Osteonecrose; Fratura patológica; Atrofia muscular; Miopatia; Artropatia neuropática; Artralgia; Mialgia
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	Desconhecido	Menstruação irregular
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Frequentes	Dificuldade de cicatrização; Edema periférico;
	Desconhecido	Reação no local da injeção; Abscesso estéril; Fadiga; Mal-estar geral
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Frequentes	Potássio sanguíneo diminuído
	Desconhecido	Alanina aminotransferase aumentada; Aspartato aminotransferase aumentada; Fosfatase alcalina no sangue aumentada; Tensão intraocular aumentada; Tolerância aos hidratos de carbono diminuída; Cálcio na urina aumentado; Supressão das reações aos testes cutâneos; Ureia no sangue aumentada;
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	Desconhecido	Rutura de tendão (particularmente do tendão de Aquiles); Fratura da coluna vertebral por compressão

\* a peritonite pode ser o primeiro sinal ou sintoma de uma alteração gastrointestinal como perfuração, obstrução ou pancreatite (ver secção 4.4)

Relativamente à fertilidade, os dados existentes em animais são insuficientes.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Não há síndrome clínico de sobredosagem aguda com acetato de metilprednisolona.

As notificações de toxicidade aguda e/ou morte após sobredosagem com corticosteroides são raras. Em caso de sobredosagem, não está disponível um antídoto específico; o tratamento é de suporte e sintomático.

A metilprednisolona é dialisável.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 8.2.2 Glucocorticoides, Código ATC: H02A B04

A metilprednisolona é um potente esteroide anti-inflamatório que excede a prednisolona em poder anti-inflamatório, tendo uma tendência inferior à prednisolona para induzir a retenção de sódio e água.

O acetato de metilprednisolona possui atividades anti-inflamatórias, imunossupressoras e antialérgicas acentuadas e de efeito prolongado.

A suspensão injetável do acetato de metilprednisolona pode ser administrada intramuscularmente no caso de se pretender uma ação sistémica prolongada tal como, in situ em caso de tratamento local. A ação prolongada do acetato de metilprednisolona deve-se à libertação lenta da substância ativa.

#### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

##### Absorção

Um estudo interno realizado em oito voluntários determinou a farmacocinética de uma dose intramuscular única de 40 mg de Depo-Medrol. A média das concentrações plasmáticas máximas individuais foi de  $14,8 \pm 8,6$  ng/ml, sendo em média obtidas  $7,25 \pm 1,04$  horas após a administração e a área sob a curva média (AUC) foi de  $1354,2 \pm 424,1$  ng/ml x h (Dia 1-21).

##### Distribuição

A metilprednisolona é amplamente distribuída pelos tecidos, atravessa a barreira hematoencefálica, e é excretada no leite humano. O seu volume de distribuição aparente é de aproximadamente 1,4 l/kg A ligação da metilprednisolona às proteínas plasmáticas em humanos é cerca de 77%.

##### Metabolismo

Nos humanos, a metilprednisolona é metabolizada no fígado em metabolitos inativos; os principais são a  $20\alpha$ -hidroximetilprednisolona e a  $20\beta$ -hidroximetilprednisolona. O metabolismo no fígado ocorre principalmente através da via enzimática CYP3A4 (para a lista de interações farmacológicas baseadas no metabolismo mediado pela CYP3A4, ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

A metilprednisolona, tal como muitos substratos da CYP3A4, pode também ser um

substrato da p-glicoproteína, proteína transportadora da cassete de ligação ao ATP, influenciando a distribuição tecidual e as interações com outros medicamentos.

### Eliminação

O tempo médio de semivida de eliminação para a metilprednisolona total encontra-se no intervalo de 1,8 a 5,2 horas. A sua depuração total é de aproximadamente 5 a 6 ml/min/kg.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

As toxicidades observadas nos estudos de dose repetida realizados com a metilprednisolona foram consistentes com os efeitos que se prevê ocorrerem com a exposição continuada a corticosteroides exógenos.

Não foram realizados estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade com a metilprednisolona. Os resultados de testes efetuados com substâncias estruturalmente próximas não indicam risco de genotoxicidade.

Os corticosteroides demonstraram ser teratogénicos em muitas espécies quando administrados em doses equivalentes à dose humana. Em estudos de toxicidade reprodutiva, os glucocorticoides, tais como a metilprednisolona, demonstraram aumentar a incidência de malformações (fenda palatina, malformações do esqueleto), letalidade embriofetal (por exemplo, aumento da reabsorção) e atraso de crescimento intrauterino. Para além disso, mostram efeitos adversos sobre a fertilidade masculina e feminina.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Macrogol 3350, cloreto de sódio, cloreto de miristil-gama-picolínio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

### **6.2 Incompatibilidades**

Devido à possibilidade de ocorrência de incompatibilidades físicas, a suspensão injetável de acetato de metilprednisolona não deverá ser diluída ou misturada com outras soluções.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar o medicamento a temperatura inferior a 30°C

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

*Frasco para injetáveis:* vidro classe I, rolha de borracha butílica.

*Seringa pré-cheia:* cilindro de vidro classe I, êmbolo de borracha butílica, disco de teflon revestido a borracha natural, agulha de aço inoxidável

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

#### Manuseamento

*Frasco para injetáveis:* o frasco deve ser vigorosamente agitado antes da utilização de forma a assegurar que a dose a administrar se encontra uniformemente suspensa.

*Seringa pré-cheia para administração única:* agitar vigorosamente de modo a obter uma suspensão uniforme.

- 1- Remover a tampa;
- 2- Colocar a agulha usando técnica asséptica;
- 3- Remover o protetor da agulha.

A seringa está agora pronta para ser usada.

#### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Lagoas Park, Edifício 10  
2740-271 Porto Salvo  
Portugal

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

8114314 - Depo-Medrol 40 mg/1 ml x 3 frascos para injetáveis  
5109038 - Depo-Medrol 40 mg/1 ml x 5 frascos para injetáveis  
8114306 - Depo-Medrol 80 mg/2 ml x 1 seringa pré-cheia

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 29 de março de 1965  
Data da última renovação: 26 de junho de 2023

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

07 de outubro de 2023