## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Depo-Medrol com Lidocaína, 40 mg/ml + 10 mg/ml, Suspensão injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de Depo-Medrol com Lidocaína contém 40 mg de acetato de metilprednisolona e 10 mg de cloridrato de lidocaína.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Depo-Medrol 40 mg/1 ml (40 mg/ml) com Lidocaína 10 mg/1 ml (10 mg/ml) suspensão injetável contém 9,64 mg de álcool benzílico em cada ml, equivalente a 9,64 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

## 4.1 Indicações terapêuticas

Para administração por via periarticular e via intrassinovial

Depo-Medrol com Lidocaína está indicado como terapêutica adjuvante, para administração local a curto prazo (para alívio do doente durante uma crise aguda ou exacerbação), nos seguintes casos:

- Sinovites associadas à osteoartrose;
- Artrite reumatoide;
- Bursites agudas e subagudas;
- Artrite gotosa aguda;
- Epicondilites;
- Tenossinovites não específicas agudas;
- Osteoartrose pós-traumática.

Depo-Medrol com Lidocaína pode também ser útil nos tumores quísticos de uma aponevrose ou tendão (gânglios).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

<u>Devido a possíveis incompatibilidades físicas, o Depo-Medrol com Lidocaína não deve ser diluído ou</u> misturado com outras soluções.

Os fármacos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas e coloração, antes da administração, sempre que a solução e a embalagem o permitam.

Vias de Administração: via periarticular, via intrassinovial e via intra-articular.

Administração para Efeito Local

A terapêutica com Depo-Medrol com Lidocaína 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 de metilprednisolona 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 de metilprednisolona no quadro seguinte constituem um guia posológico geral:

Tabela 1. Orientações posológicas gerais de metilprednisolona

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

<u>TÉCNICA</u>: 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. A aspiração de apenas algumas gotas de fluido articular comprova 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 com Lidocaína. 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, punho, 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 as articulações da coluna e as desprovidas de espaço sinovial, como as sacroilíacas. Em regra, o insucesso terapêutico resulta do facto de não se aceder ao espaço sinovial, contudo, também pode ocorrer insucesso terapêutico apesar da injeção ter sido administrada corretamente no espaço sinovial, confirmada pela aspiração do líquido sinovial. 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 corticosteroides, deverá evitar-se a mobilização excessiva 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 rastreio de deterioração.

#### 2. Bursite

Desinfeta-se o local da injeção e a anestesia local é administrada conforme necessário. Introduz-se na bolsa uma agulha de 20 a 24 G e aspira-se o líquido sinovial com uma seringa seca. Com a agulha em posição, muda-se de seringa, substituindo a seringa de aspiração por uma pequena seringa contendo a quantidade desejada de Depo-Medrol com Lidocaína, e injeta-se a dose necessária. Após a injeção retira-se a agulha e cobre-se o local com uma compressa.

## 3. Vários: Quistos sinoviais, Tendinites, Epicondilites

No tratamento de situações tais como tendinites ou tenossinovites, deve ter-se cuidado em aplicar um antissético 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 com Lidocaína 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 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 das estruturas tendinosas ou da bursa varia em cada caso entre 4 e 30 mg. Nas situações crónicas ou recorrentes pode ser necessário repetir as injeções.

Quando forem utilizados frascos para injetáveis multidose, é essencial tomar precauções especiais para evitar a contaminação do conteúdo (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

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

## 4.3 Contraindicações

Depo-Medrol com Lidocaína está contraindicado:

- em doentes com infeções fúngicas sistémicas;
- em doentes com hipersensibilidade conhecida ao acetato de metilprednisolona, à lidocaína, a outros anestésicos locais do tipo amida ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- para administração por via intratecal/via epidural;
- para administração por via intravascular (i.e., intravenosa);
- para administração por via intramuscular.

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

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Uma vez que as complicações do tratamento com glucocorticoides dependem da dose e da duração do tratamento, deverá ser tomada uma decisão sobre os riscos/benefícios em cada caso individualmente relativamente à dose e à duração do tratamento, assim como à frequência terapêutica (diária ou intermitente).

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 com Lidocaína e em doentes em que existe a possibilidade de insuficiência suprarrenal de causa endógena.

Este medicamento contém álcool benzílico, o qual é potencialmente tóxico quando administrado localmente em tecido neural.

A utilização multidose de Depo-Medrol com Lidocaína a partir de um único frasco para injetáveis requer atenção especial de modo a evitar contaminação. Embora inicialmente estéril, o uso de qualquer frasco para injetáveis multidose pode provocar a contaminação do mesmo caso não se utilize uma técnica assética. O conservante utilizado em Depo-Medrol com Lidocaína evita o desenvolvimento da maioria dos organismos patogénicos, mas alguns (*Serratia marcescens*) podem permanecer viáveis. É necessária atenção especial, nomeadamente o uso de seringas e agulhas descartáveis.

Existem alguns indícios que o cloreto de benzalcónio não é um agente antissético adequado para a esterilização de frascos para injetáveis multidose. É recomendada a utilização de uma solução de iodopovidona, ou similar, para limpar a parte superior do frasco antes de aspirar o conteúdo.

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. As alterações cutâneas resultantes, embora ocorram com pouca frequência, podem originar uma depressão na pele no local da injeção, proporcional à dose de esteroides injetada. A regeneração atinge-se, normalmente, dentro de alguns meses ou após a absorção de todos os cristais de esteroides.

A fim de reduzir a incidência da atrofia cutânea, deve evitar-se exceder as doses indicadas para as injeções. Sempre que possível, devem fazer-se várias pequenas injeções na área da lesão. A técnica da injeção intra-articular deve incluir precauções para evitar a injeção ou extravasão na derme.

Depo-Medrol com Lidocaína não deve ser administrado por vias diferentes das indicadas na secção 4.1. Durante a administração de Depo-Medrol com Lidocaína é essencial seguir a técnica apropriada e assegurar a aplicação correta do fármaco.

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 ou intramuscular (ver secção 4.9).

Não se recomenda a utilização de frascos multidose de Depo-Medrol com Lidocaína para injeção intrassinovial.

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

## Precauções especiais sobre a utilização de lidocaína para anestesia local

Devem estar disponíveis equipamentos para reanimação quando são administrados anestésicos locais, tais como, a lidocaína presente na solução injetável de metilprednisolona com lidocaína. Determinados procedimentos anestésicos locais podem estar associados a reações adversas graves, independentemente do anestésico local utilizado e, geralmente, são o resultado de concentrações plasmáticas elevadas devido à injeção intravascular acidental, dose excessiva ou absorção rápida de áreas muito vascularizadas, ou podem resultar de uma hipersensibilidade, idiossincrasia ou tolerância diminuída por parte do doente. A toxicidade sistémica envolve principalmente o sistema nervoso central e/ou o sistema cardiovascular (ver seções 4.8 e 4.9).

Tal como acontece com outros anestésicos locais, a lidocaína deve ser utilizada com precaução em doentes com epilepsia, miastenia gravis, distúrbios na condução cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, hipovolemia e bradicardia. Doentes pediátricos e idosos ou debilitados necessitam de doses menores, de acordo com a idade e o estado físico.

As seguintes precauções adicionais são aplicáveis para corticosteroides por via parentérica. A injeção intrassinovial de um corticosteroide pode produzir efeitos sistémicos, bem como efeitos locais. Nos casos onde se deseja um efeito sistémico mediante uma terapêutica com corticosteroides por via parentérica, deve utilizar-se Depo-Medrol (sem lidocaína).

É necessário um exame adequado de qualquer líquido sinovial presente para excluir um processo de sépsis. Um aumento acentuado da dor acompanhado por edema local, com maior redução dos movimentos articulares, febre e mal-estar geral são indicativos de artrite sética. Se esta complicação ocorrer, e o diagnóstico de sépsis for confirmado, deve instituir-se uma terapêutica antimicrobiana apropriada.

Deve evitar-se a injeção local de um esteroide numa articulação previamente infetada.

Os corticosteroides não devem ser injetados em articulações instáveis.

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

#### Efeitos imunossupressores/Aumento da suscetibilidade a infeções

Os corticosteroides podem aumentar a suscetibilidade a infeções e podem mascarar alguns sinais de infeção, podendo surgir novas infeções durante a sua utilização. Pode ocorrer uma redução da resistência e incapacidade de localização da infeção durante a utilização de corticosteroides. A utilização de corticosteroides simples ou em associação com outros agentes imunossupressores que afetam a imunidade celular, humoral ou a função dos neutrófilos, pode estar associada ao aparecimento de infeções, incluindo infeções de origem viral, bacteriana, fúngica, protozoária ou helmíntica, localizadas em qualquer parte do corpo. Estas infeções podem ser ligeiras, mas também se apresentam em formas graves e, por vezes, fatais. O aumento das doses de corticosteroides eleva a taxa de incidência de complicações infeciosas. Na presença de infeção aguda não devem ser utilizadas as vias de administração 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 infeções do que os indivíduos saudáveis. A varicela e o sarampo, por exemplo, podem apresentar uma progressão mais grave, ou mesmo fatal, em crianças ou adultos não imunizados a receber corticosteroides.

A administração de vacinas vivas, ou vacinas vivas atenuadas, está contraindicada em doentes a receber doses imunossupressoras de corticosteroides. As vacinas mortas ou inativadas podem ser administradas a doentes que tomam doses imunossupressoras de corticosteroides; no entanto, a resposta a estas vacinas poderá estar diminuída. Podem ser realizados os procedimentos de imunização indicados em doentes que tomam doses não-imunossupressoras de corticosteroides.

Os doentes enquanto submetidos a uma terapêutica com corticosteroides não devem ser vacinados contra a varíola.

Se os corticosteroides forem indicados em doentes com tuberculose latente ou com prova de tuberculina positiva, é necessária uma observação cuidadosa devido à possibilidade de reativação da doença. Durante uma terapêutica com corticosteroides prolongada, estes doentes deverão receber quimioprofilaxia.

Foram notificados casos de sarcoma de Kaposi em doentes a receber terapêutica com corticosteroides. A descontinuação dos corticosteroides pode resultar em remissão clínica.

A função dos corticosteroides no choque séptico tem sido controversa, com estudos iniciais a demonstrar efeitos tanto benéficos como prejudiciais. Mais recentemente, foi sugerido que os corticosteroides suplementares são benéficos em doentes com 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 nos casos de 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 a receber terapêutica com corticosteroides, devem instituir-se medidas adequadas antes da administração, particularmente nos doentes com história de alergia a qualquer 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 durante períodos prolongados podem provocar supressão hipotalâmica-pituitária-suprarrenal (insuficiência adrenocortical secundária). O grau e a duração da insuficiência adrenocortical produzida são variáveis entre os doentes e dependem da dose, frequência, hora de administração e duração da terapêutica com glucocorticoides.

Pode também ocorrer uma "síndrome de privação" de esteroides, aparentemente não relacionada com insuficiência adrenocortical, após a interrupção abrupta dos glucocorticoides. Esta síndrome inclui sintomas como: anorexia, náuseas, vómitos, letargia, cefaleia, 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.

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

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

#### Metabolismo e nutrição

Os corticosteroides, incluindo a metilprednisolona, podem aumentar a glucose sanguínea, agravar uma 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 perturbações 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 a utilização de esteroides sistémicos. Os sintomas surgem, tipicamente, 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 utilizar 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 depressivo ou ideação suicida. Os doentes/prestadores de cuidados deverão estar atentos a possíveis perturbações psiquiátricas que podem ocorrer durante ou imediatamente após a redução da dose/descontinuação de esteroides sistémicos.

#### Efeitos no sistema nervoso

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

Os corticosteroides devem ser utilizados com precaução em doentes com miastenia grave (ver também a informação sobre miopatia na secção "Efeitos musculosqueléticos").

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 sistémicos 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 infeções 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.

A terapêutica com corticosteroides tem estado associada à coriorretinopatia serosa central, que pode causar descolamento da retina.

#### Efeitos cardíacos

Se forem utilizadas doses elevadas e tratamentos prolongados, os efeitos adversos dos glucocorticoides no sistema cardiovascular, tais como dislipidemia e hipertensão arterial, 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 sistémicos devem ser utilizados com precaução, e apenas quando estritamente necessário, em casos de insuficiência cardíaca congestiva.

#### Efeitos vasculares

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

Os corticosteroides devem ser utilizados com precaução em doentes com hipertensão arterial.

## **Efeitos gastrointestinais**

Doses elevadas de corticosteroides podem produzir pancreatite aguda.

Não existe um 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, podendo ocorrer 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 associam corticosteroides e AINEs.

Os corticosteroides devem ser utilizados com precaução na presença de colite ulcerosa não específica, se existir uma probabilidade de perfuração iminente, abcesso ou outra infeção piogénica. A utilização de esteroides como terapêutica direta ou adjuvante também exige precaução em caso de diverticulite, anastomose intestinal recente, ou úlcera péptica ativa ou latente.

#### **Efeitos hepatobiliares**

Foram notificadas alterações hepatobiliares, que podem ser reversíveis após descontinuação do tratamento. Deste modo, é necessária monitorização apropriada.

## Efeitos musculosqueléticos

Foi notificada miopatia aguda com a utilização de doses elevadas de corticosteroides, mais comum em doentes com perturbações na transmissão neuromuscular (por exemplo, miastenia grave) ou em doentes a receber terapêutica anticolinérgica concomitante tais como fármacos bloqueadores neuromusculares (por exemplo, pancurónio). Esta miopatia aguda é generalizada, pode envolver os músculos oculares e respiratórios e pode resultar em quadriparesia. Podem ocorrer elevações da creatina quinase. A melhoria clínica ou recuperação após a interrupção dos corticosteroides pode demorar semanas a anos.

A osteoporose é um efeito indesejável 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 utilizados com precaução em doentes com insuficiência renal.

## Exames complementares de diagnóstico

Doses médias e elevadas de hidrocortisona ou cortisona podem provocar um aumento da pressão arterial, retenção de sais e água e aumento da excreção de potássio. A ocorrência destes efeitos é menos provável com a utilização de derivados sintéticos, exceto quando utilizados em doses elevadas. Podem ser necessários suplementos de potássio e uma dieta restritiva em sal. 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

Uma vez que as complicações do tratamento com glucocorticoides dependem da dose e da duração do tratamento, deverá ser tomada uma decisão sobre os riscos/benefícios, caso a caso, relativamente à dose e à duração do tratamento, assim como à frequência terapêutica (diária ou intermitente).

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

Foi notificada, 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/beneficio.

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

## População pediátrica

A administração intravenosa do conservante álcool benzílico tem sido associada a acontecimentos adversos graves e morte, em doentes pediátricos incluindo recém-nascidos, caracterizados por depressão do sistema nervoso central, acidose metabólica, respiração de Gasping, insuficiência cardiovascular e alterações metabólicas ("síndrome de Gasping"). Embora as doses terapêuticas normais deste medicamento forneçam, normalmente, quantidades de álcool benzílico substancialmente mais baixas do que as notificadas como estando associadas à síndrome de Gasping, a quantidade mínima de álcool benzílico que pode resultar em toxicidade não é conhecida. Deve ser utilizado apenas se necessário e caso não existam alternativas. Se for administrado em grandes volumes, deve ser utilizado com precaução e de preferência em tratamento de curto prazo em doentes com insuficiência cardíaca ou hepática, devido ao risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica).

Os bebés prematuros e de baixo peso à nascença podem ter maior probabilidade de desenvolver toxicidade.

Produtos contendo álcool benzílico não devem ser utilizados em bebés prematuros ou recém-nascidos de termo, a menos que seja estritamente necessário.

Deve vigiar-se cuidadosamente o crescimento e desenvolvimento de lactentes e crianças sujeitos a terapêutica prolongada com corticosteroides. Pode ocorrer supressão do crescimento em crianças a

receber uma terapêutica diária prolongada, com doses divididas de glucocorticoides. A utilização deste regime posológico deve ser restrita unicamente aos casos mais graves.

Os lactentes e crianças em terapêutica prolongada com corticosteroides apresentam um risco especial de elevação da pressão intracraniana.

Doses elevadas de corticosteroides podem causar pancreatite nas crianças.

#### Informação sobre os excipientes

## Álcool benzílico

Depo-Medrol com Lidocaína contém álcool benzílico (ver secção 2). O conservante álcool benzílico pode causar reações de hipersensibilidade. A administração intravenosa de álcool benzílico tem sido associada com acontecimentos adversos graves e morte em doentes pediátricos, incluindo recémnascidos ("síndrome de Gasping"). Embora as doses terapêuticas normais deste medicamento normalmente forneçam quantidades de álcool benzílico que são substancialmente inferiores às reportadas em associação com a "síndrome de Gasping", a quantidade mínima de álcool benzílico em que pode ocorrer toxicidade é desconhecida. As formulações que contêm álcool benzílico apenas devem ser utilizadas em recém-nascidos se for necessário, e não existirem alternativas. Os recémnascidos prematuros e de baixo peso à nascença têm maior probabilidade de desenvolver toxicidade. As formulações que contêm álcool benzílico não devem ser utilizadas durante mais do que 1 uma semana em crianças com menos do que 3 anos de idade, a menos que seja necessário. Se a utilização de uma formulação de Depo-Medrol com Lidocaína contendo álcool benzílico for necessária, é importante levar em consideração a carga metabólica diária combinada de álcool benzílico de todas as fontes, especialmente em doentes com compromisso hepático ou renal, bem como em mulheres grávidas ou a amamentar, devido ao risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica).

#### Sódio

Depo-Medrol com Lidocaína contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

#### Metilprednisolona

A metilprednisolona é um substrato da enzima do citocromo P450 (CYP) e é metabolizada principalmente pela enzima CYP3A. CYP3A4 é a enzima dominante da subfamília CYP mais comum no figado humano adulto. Esta enzima catalisa a 6β-hidroxilação dos esteroides, sendo este o passo metabólico de Fase I essencial 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).

<u>INIBIDORES da CYP3A4</u> – Os fármacos que inibem a atividade da CYP3A4 geralmente diminuem a depuração hepática e aumentam a concentração plasmática de medicamentos substratos da CYP3A4, tal como a metilprednisolona. Na presença de um inibidor da CYP3A4, pode ser necessário ajustar a dose de metilprednisolona para evitar a toxicidade pelo esteroide (Tabela 2).

<u>INDUTORES da CYP3A4</u> – Os fármacos que induzem a atividade da CYP3A4 geralmente aumentam a depuração hepática, resultando numa redução da concentração plasmática de medicamentos substratos da CYP3A4. A coadministração pode requerer um aumento da dose de metilprednisolona de modo a alcançar-se o resultado pretendido (Tabela 2).

<u>SUBSTRATOS</u> da <u>CYP3A4</u> – Na presença de outro substrato da CYP3A4, a depuração hepática da metilprednisolona pode ser afetada, sendo necessários os ajustes de dose correspondentes. É possível que os acontecimentos adversos associados à utilização de cada fármaco individualmente possam ocorrer com maior probabilidade no caso de administração simultânea (Tabela 2).

<u>EFEITOS NÃO MEDIADOS PELA CYP3A4</u> – As outras interações e efeitos que ocorrem com a metilprednisolona estão descritos abaixo (Tabela 2).

Tabela 2. Interações/efeitos significativos de fármacos ou substâncias com a metilprednisolona

	ivos de fármacos ou substâncias com a metilprednisolona
Tipo ou Classe de Fármaco	Interação ou Efeito
- FÁRMACO ou SUBSTÂNCIA	
Antibacteriano	INIBIDOR da CYP3A4. Adicionalmente, existe um efeito
- ISONIAZIDA	potencial da metilprednisolona de aumento da taxa de acetilação e
	depuração da isoniazida.
Antibiótico, Antituberculoso	INDUTOR da CYP3A4
- RIFAMPINA	
Anticoagulantes (orais)	O efeito da metilprednisolona sobre os anticoagulantes orais é
, ,	variável. Foram notificados casos de efeito aumentado ou
	diminuído dos anticoagulantes quando administrados
	simultaneamente com corticosteroides. Assim, os parâmetros da
	coagulação devem ser monitorizados de modo a manter os efeitos
	anticoagulantes pretendidos.
Anticonvulsivante	INDUTOR (e SUBSTRATO) da CYP3A4.
- CARBAMAZEPINA	
Anticonvulsivantes	INDUTOR da CYP3A4.
- FENOBARBITAL	
- FENITOÍNA	
Anticolinérgicos	Os corticosteroides podem influenciar o efeito dos
- BLOQUEADORES	anticolinérgicos.
NEUROMUSCULARES	1) Foi notificada uma miopatia aguda com utilização concomitante
TVECTONICS COLITICES	de doses elevadas de corticosteroides e anticolinérgicos, tais como
	fármacos bloqueadores neuromusculares. (Ver secção 4.4
	"Advertências e precauções especiais de utilização", "Efeitos
	musculosqueléticos", para informações adicionais).
	2) Foi notificado antagonismo dos efeitos bloqueadores
	neuromusculares do pancurónio e vecurónio em doentes a receber
	corticosteroides. Esta interação poderá ser esperada com todos os
	bloqueadores neuromusculares competitivos.
Anticolinesterasicos	Os esteroides podem diminuir os efeitos dos anticolinesterasicos
Anticonnester asicos	na miastenia grave.
Antidiabéticos	Uma vez que os corticosteroides podem aumentar as
(incluindo insulina, glibenclamida e	concentrações de glucose no sangue, poderá ser necessário efetuar
metformina)	ajustes da dose de agentes antidiabéticos (efeitos diabetogénicos
metior iiina)	\ \
Antieméticos	dos corticosteroides).
	INIBIDORES e SUBSTRATOS da CYP3A4
- APREPITANT - FOSAPREPITANT	
	DUDIDOD (, CUDCTDATO) 1, CVD2A4
Antifúngico	INIBIDOR (e SUBSTRATO) da CYP3A4
- ITRACONAZOL	
- CETOCONAZOL	
A	DUDUDOD ( CUDCED ATO) 1 CVD2 4
Antivíricos	INIBIDOR (e SUBSTRATO) da CYP3A4.
- INIBIDORES DA	1) Os inibidores da protéase, como indinavir e ritonavir, podem
PROTEASE DO VIH	aumentar as concentrações plasmáticas dos corticosteroides.
	2) Os corticosteroides podem induzir o metabolismo dos inibidores
	da protéase do VIH originando concentrações plasmáticas
	reduzidas.
Potenciador farmacocinético	Inibidor da CYP3A4
- COBICISTATE	
Inibidor da aromatase	A supressão suprarrenal induzida pela aminoglutetimida pode

Tipo ou Classe de Fármaco - FÁRMACO ou SUBSTÂNCIA	Interação ou Efeito
- AMINOGLUTETIMIDA	exacerbar alterações endócrinas causadas pelo tratamento prolongado com glucocorticoides.
Bloqueador dos canais de cálcio - DILTIAZEM	INIBIDOR (e SUBSTRATO) da CYP3A4
Contracetivos (orais) - ETINILESTRADIOL/ NORETINDRONA	INIBIDOR (e SUBSTRATO) da CYP3A4
- SUMO DE TORANJA	INIBIDOR DA CYP3A4.
Imunossupressor - CICLOSPORINA	INIBIDOR (e SUBSTRATO) da CYP3A4  1) Ocorre inibição mútua do metabolismo com a utilização concomitante de ciclosporina e metilprednisolona, podendo aumentar as concentrações plasmáticas de um ou de ambos os fármacos. Deste modo, é possível que os acontecimentos adversos associados à utilização individual de cada fármaco sejam mais prováveis no caso de coadministração.  2) Foram notificadas convulsões durante a utilização concomitante de metilprednisolona e ciclosporina.
Imunossupressor - CICLOFOSFAMIDA - TACROLÍMUS	SUBSTRATO da CYP3A4
Antibacteriano macrólido - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	INIBIDOR (e SUBSTRATO) da CYP3A4
Antibacteriano macrólido - TROLEANDOMICINA	INIBIDOR da CYP3A4
AINEs (fármacos anti-inflamatórios não esteroides) - altas doses de ácido acetilsalicílico	1) Pode haver uma incidência aumentada de hemorragia e ulceração gastrointestinais quando os corticosteroides são administrados em conjunto com AINEs.  2) A metilprednisolona pode aumentar a depuração de doses elevadas de ácido acetilsalicílico, o que pode diminuir os níveis 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.
Agentes depletores de potássio	Quando os corticosteroides são administrados concomitantemente com agentes depletores de potássio (ou seja, diuréticos), os doentes devem ser monitorizados atentamente relativamente ao desenvolvimento de hipocaliemia. Existe igualmente um risco acrescido de hipocaliemia com a utilização concomitante de corticosteroides com anfotericina B, xantenos ou agonistas beta-2.

## Lidocaína

Os medicamentos que inibem o metabolismo da lidocaína (por exemplo, cimetidina) podem causar concentrações plasmáticas potencialmente tóxicas quando a lidocaína é administrada repetidamente em doses elevadas, por longos períodos de tempo. Tais interações não têm significado clínico durante o tratamento a curto prazo com lidocaína nas doses recomendadas. A lidocaína deve ser utilizada com precaução em doentes que estão a receber outros anestésicos locais ou medicamentos antiarrítmicos classe Ib, uma vez que os efeitos tóxicos são aditivos.

## 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

#### Metilprednisolona

Alguns estudos em animais demonstraram que os corticosteroides, quando administrados à mãe, podem causar malformações fetais. No entanto, os corticosteroides não parecem causar anomalias congénitas quando administrados às mulheres grávidas.

Os corticosteroides atravessam rapidamente a placenta.

Um estudo retrospetivo demonstrou um aumento da incidência 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 lactentes 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.

#### Lidocaína

A lidocaína atravessa a placenta.

A utilização de anestésicos locais, como é o caso da lidocaína, durante o trabalho de parto e parto, pode estar associada ao aparecimento de efeitos adversos na mãe e no feto.

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

## Acetato de metilprednisolona com lidocaína:

Uma vez que não foram realizados estudos reprodutivos humanos adequados com acetato de metilprednisolona com lidocaína, este medicamento só deve ser usado durante a gravidez após uma avaliação cuidadosa da relação risco benefício para a mãe e para o feto.

Foram observadas cataratas em lactentes nascidos de mães que receberam tratamento prolongado com corticosteroides durante a gravidez.

Depo-Medrol com Lidocaína contém álcool benzílico como conservante. O álcool benzílico pode atravessar a placenta (ver secção 4.4).

#### **Amamentação**

## <u>Metilprednisolona</u>

Os corticosteroides são excretados no leite materno.

Os corticosteroides que passam para o leite materno podem suprimir o crescimento e interferir com a produção endógena de glucocorticoides em lactentes amamentados.

### <u>Lidocaína</u>

Lidocaína é excretada no leite materno humano.

Depo-Medrol com Lidocaína contém álcool benzílico como conservante. É provável que o álcool benzílico presente no soro materno passe para o leite humano e poderá ser absorvido oralmente por um lactente amamentado (ver secção 4.4).

Acetato de metilprednisolona com lidocaína:

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 sobre a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas não foi avaliado de forma sistemática.

Existe a possibilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis tais como, tonturas, vertigens, distúrbios visuais e fadiga, após o tratamento com corticosteroides, e pode ocorrer um compromisso temporário da mobilidade e da coordenação do movimento devido ao efeito anestésico local da lidocaína. Quando a anestesia em ambulatório afeta áreas do corpo que estão envolvidas na condução ou manuseamento de máquinas, os doentes devem ser aconselhados a evitar essas atividades até que a função normal seja totalmente restabelecida.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

As seguintes reações adversas foram notificadas para o acetato de metilprednisolona com as seguintes vias de administração contraindicadas: Intratecal/Epidural: Aracnoidite, afeção gastrointestinal funcional/disfunção da bexiga, cefaleia, meningite, parapesia/paraplegia, convulsões, perturbações sensoriais. A frequência destas reações adversas não é conhecida.

À semelhança de outros anestésicos locais, as reações adversas à lidocaína são raras e geralmente são o resultado de concentrações plasmáticas aumentadas devido à injeção intravascular acidental, dose excessiva ou absorção rápida de áreas muito vascularizadas, ou podem resultar de hipersensibilidade, idiossincrasia ou tolerância diminuída por parte do doente. A toxicidade sistémica envolve principalmente o sistema nervoso central e/ou o sistema cardiovascular. Os sinais neurológicos de toxicidade sistémica incluem tonturas ou desmaio, nervosismo, tremor, parestesia circumoral, dormência na língua, sonolência, convulsões, coma. As reações cardiovasculares são depressoras e podem manifestar-se como hipotensão, bradicardia, depressão miocárdica, arritmias cardíacas e, possivelmente, paragem cardíaca ou colapso circulatório. Visão turva, diplopia e amaurose transitória podem ser sinais de toxicidade da lidocaína.

## A. Reações adversas farmacológicas com a utilização de Acetato de metilprednisolona

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção
	Desconhecido	Infeção oportunista (como pneumonia a <i>pneunocistis carinii</i> e tuberculose pulmonar); Peritonite**
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecido	Leucocitose
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Hipersensibilidade a fármacos; Reação anafilática
Doenças endócrinas	Frequentes	Cushingoide
	Desconhecido	Hipofunção hipofisária; síndrome de abstinência de esteroides
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Retenção de sódio; Retenção de líquidos; Alterações da tolerância à glucose; Aumento da necessidade de insulina (ou de agentes hipoglicémicos orais nos diabéticos)*
	Desconhecido	Acidose metabólica, Alcalose hipocaliémica; Dislipidemia, Aumento do apetite (que pode resultar num aumento do peso); Lipomatose; Lipomatose epidural

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Perturbação afetiva (incluindo Humor depressivo, Humor eufórico); Oscilações do humor; Comportamento anormal; Insónia
	Desconhecido	Perturbação afetiva (incluindo Labilidade emocional, dependência psicológica*, Ideação suicida), Perturbação psicótica (incluindo Mania, Delírio, Alucinação e Esquizofrenia [agravamento de]); Estado confusional; Perturbação mental; Ansiedade; Mudança da personalidade
Doenças do sistema nervoso	Desconhecido	Pressão intracraniana aumentada (com Edema papilar [Hipertensão intracraniana benigna]); Convulsão; Amnésia; Alteração cognitiva; Tonturas; Cefaleia
Afeções oculares	Frequentes	Cataratas; Glaucoma
	Desconhecido	Exoftalmia; Coriorretinopatia serosa central
Afeções do ouvido e do labirinto	Desconhecido	Vertigens
Cardiopatias	Desconhecido	Insuficiência cardíaca congestiva (em doentes suscetíveis)
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão
	Desconhecido	Trombose, hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Desconhecido	Embolia pulmonar, soluços
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Úlcera péptica#
	Desconhecido	Hemorragia gástrica; Perfuração intestinal; Pancreatite; Esofagite ulcerativa; Esofagite; Dor abdominal; Distensão abdominal; Diarreia; Dispepsia; Náuseas
Afeções dos tecidos cutâneos e	Frequentes	Equimose; Acne
subcutâneos	Desconhecido	Angioedema; Petéquias; Atrofia cutânea; Estrias cutâneas (após terapêuticas prolongadas); Hipopigmentação cutânea; Hiperpigmentação cutânea; Hirsutismo; Erupção cutânea; Eritema; Prurido; Urticária; Hiperidrose
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Atraso do crescimento; Osteoporose; Fraqueza muscular
-	Desconhecido	Osteonecrose; Fratura patológica; Atrofia muscular; Miopatia; Artralgia; Mialgia, Artropatia neuropática
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Desconhecido	Menstruação irregular
Perturbações gerais e alterações no local de	Frequentes	Dificuldade de cicatrização; Edema periférico; Irritabilidade
administração	Desconhecido	Reação no local da injeção; Abcesso estéril; Fadiga; Mal-estar geral
Exames complementares de	Frequentes	Caliemia diminuída

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
diagnóstico	Desconhecido	Alaninaminotransferase aumentada;
		Aspartataminotransferase aumentada; Fosfatase
		alcalina no sangue aumentada; Pressão
		intraocular aumentada; Tolerância aos hidratos de
		carbono diminuída; Cálcio na urina aumentado;
		Supressão das reações aos testes cutâneos*;
		Balanço do azoto negativo (devido ao
		catabolismo proteico); Ureia no sangue
		aumentada
Complicações de intervenções	Desconhecido	Rutura de tendão (particularmente do tendão de
relacionadas com lesões e		Aquiles); Fratura da coluna vertebral por
intoxicações		compressão

<sup>\*</sup> Não é um termo preferencial MedDRA

Foram também notificados casos de disrritmias cardíacas (assistolia e arritmias supraventriculares).

## B. Reações adversas farmacológicas com a utilização de Lidocaína

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Reação anafilática
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Estado confusional; Humor eufórico; Nervosismo; Ansiedade
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Perda de consciência; Convulsão; Hipostesia; Tremor; Sonolência; Tonturas
Afeções oculares	Frequentes	Diplopia; Visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Acufenos
Cardiopatias	Frequentes	Arritmias cardíacas; Bradicardia
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão
	Desconhecido	Colapso vascular; Paragem cardíaca
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Paragem respiratória; depressão respiratória; broncoespasmo, dispneia
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Vómitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecido	Lesão da pele; Urticária; Edema da face
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Fasciculação e fibrilhação muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Edema; Sensação de frio; Sensação de calor

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 beneficio-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <a href="http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram">http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram</a>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

<sup>#</sup> Perfuração de úlcera péptica e hemorragia de úlcera péptica

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

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita) E-mail: <a href="mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt">farmacovigilancia@infarmed.pt</a>

## 4.9 Sobredosagem

#### Metilprednisolona

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

#### Lidocaína

#### Sintomas de toxicidade sistémica aguda

A toxicidade do sistema nervoso central apresenta sintomas de gravidade crescente. Os doentes podem apresentar inicialmente parestesia circumoral, dormência da língua, tontura, hiperacusia e zumbido. Os distúrbios visuais e os tremores musculares ou espasmos musculares são mais graves e precedem o início das convulsões generalizadas. Estes sinais não devem ser confundidos com comportamento neurótico. Podem ocorrer inconsciência e crises de grande mal epilético, que podem durar de alguns segundos a vários minutos. A hipóxia e a hipercapnia ocorrem rapidamente após as convulsões devido ao aumento da atividade muscular, juntamente com a interferência na respiração normal e perda das vias respiratórias. Em casos graves, pode ocorrer apneia. A acidose aumenta os efeitos tóxicos dos anestésicos locais.

Os efeitos no sistema cardiovascular podem ser observados em casos graves. Hipotensão, bradicardia, arritmia e paragem cardíaca podem ocorrer como resultado das elevadas concentrações sistémicas, com um resultado potencialmente fatal.

A recuperação ocorre como consequência da redistribuição do anestésico local no sistema nervoso central e do metabolismo; pode ser rápida, a menos que grandes quantidades do medicamento tenham sido injetadas.

#### Tratamento de toxicidade aguda

Se surgirem sinais de toxicidade sistémica aguda, a injeção do anestésico deve ser interrompida imediatamente.

Será necessário tratamento, se ocorrerem convulsões e depressão do SNC. Os objetivos do tratamento são manter a oxigenação, parar as convulsões e apoiar a circulação. Deve estabelecer-se uma via respiratória patente e administrar oxigénio, juntamente com ventilação assistida (máscara e ambu), se necessário. A circulação deve ser mantida com infusões de plasma ou fluídos intravenosos. Quando necessário, o tratamento de suporte adicional para a depressão circulatória e o uso de um agente vasopressor podem ser considerados, embora isto envolva um risco de estimulação do SNC. As convulsões podem ser controladas pela administração intravenosa de diazepam ou tiopental sódico, tendo em consideração que os anticonvulsivantes também podem deprimir a respiração e a circulação. Convulsões prolongadas podem comprometer a ventilação e oxigenação do doente e a intubação endotraqueal precoce deve ser considerada. Se ocorrer paragem cardíaca, devem ser seguidos os procedimentos de reanimação cardiopulmonar padrão. A oxigenação e a ventilação ótimas e contínuas, e o suporte circulatório, assim como o tratamento da acidose, são de importância crucial.

A diálise tem valor insignificante no tratamento da sobredosagem aguda com lidocaína.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.2.2 Glucocorticoides. Código ATC: H02BX01 e N01BB52.

## Metilprednisolona

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, imunosupressoras e antialérgicas acentuadas e de efeito prolongado.

O acetato de metilprednisolona e outros corticosteroides sintéticos análogos, exercem a sua ação localmente prevenindo ou suprimindo o desenvolvimento do calor, eritema, edema e dor locais característicos da inflamação. Estes corticosteroides inibem a resposta inflamatória independentemente de o agente causal ser mecânico, químico ou imunológico.

#### Lidocaína

O cloridrato de lidocaína é um anestésico local do tipo amida sendo largamente usado para administração injetável e aplicação local nas membranas mucosas, bloqueando de forma reversível a condução nervosa no local de aplicação ou injeção. O cloridrato de lidocaína tem um rápido início de ação quando injetado.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com a associação de metilprednisolona com lidocaína; no entanto, é disponibilizada informação de estudos farmacocinéticos realizados com metilprednisolona e lidocaína isoladamente.

#### Absorção

#### Metilprednisolona

Um estudo interno realizado em oito voluntários determinou a farmacocinética de uma dose intramuscular única de 40 mg de acetato de metilprednisolona. A média das concentrações plasmáticas máximas individuais foi  $14.8 \pm 8.6$  ng/ml, a média dos tempos máximos individuais (tmax) foi  $7.25 \pm 1.04$  horas, e a média da área sob a curva (AUC) foi  $1354.2 \pm 424.1$  ng/ml x horas (Dia 1-21).

#### Lidocaína

Foi estudada a farmacocinética da lidocaína após a absorção sinovial na sequência de uma injeção por bólus intra-articular em doentes com artroscopia à articulação do joelho com valores de concentração máxima (Cmax) diferentes notificados. Os valores de Cmax são de 2,18  $\mu$ g/ml à 1ª hora (soro) e de 0,63  $\mu$ g/ml à meia hora (plasma) após a administração de doses de lidocaína de 7 mg/kg e 400 mg, respetivamente. Outros valores notificados de Cmax no soro são de 0,69  $\mu$ g/ml aos 5 minutos e 0,278  $\mu$ g/ml às 2 horas após a administração de doses de lidocaína de 25 ml de 1% e 20 ml de 1,5%, respetivamente.

Os dados farmacocinéticos da lidocaína após administrações intrassinovial e intracistíca para efeito local, não estão disponíveis.

## <u>Distribuição</u>

## Metilprednisolona

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

#### Lidocaína

A ligação às proteínas plasmáticas da lidocaína é dependente da concentração, e a ligação diminui à medida que a concentração aumenta. Em concentrações de 1 a 5 μg/ml, a ligação da lidocaína às proteínas é de 60% - 80%. A ligação também é dependente da concentração plasmática da glicoproteína α1-ácido.

A lidocaína tem um volume de distribuição no estado estacionário de 911.

A lidocaína atravessa facilmente a placenta, e o equilíbrio da concentração do fármaco não ligado é rapidamente atingido. O grau de ligação às proteínas plasmáticas no feto é menor do que na mãe, o que resulta em concentrações plasmáticas totais inferiores no feto.

#### Metabolismo

## Metilprednisolona

No ser humano, a metilprednisolona é metabolizada no figado em metabolitos inativos; os principais metabolitos são  $20\alpha$ -hidroximetilprednisolona e  $20\beta$ -hidroximetilprednisolona. O metabolismo no figado ocorre principalmente através da enzima CYP3A4. (para a lista das interações farmacológicas baseadas no metabolismo mediado pela CYP3A4, ver secção 4.5 "Interações medicamentosas e outras formas de interação").

A metilprednisolona, tal como muitos dos substratos da CYP3A4, pode também ser um substrato da P-glicoproteína, proteína transportadora da cassete de ligação ao ATP, influenciando a distribuição tecidular e as interações com outros medicamentos, modulados pela P-gp.

## Lidocaína

A lidocaína é metabolizada principalmente pelo fígado. Os principais metabolitos da lidocaína são monoetilglicinexilidina, glicinexilidida, 2,6-dimetilanilina, e 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina. Pensa-se que a N-desalquilação da lidocaína a monoetilglicinexilidina é mediada pelos citocromos CYP1A2 e CYP3A4. O metabolito 2,6-dimetilanilina é convertido em 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina pelo citocromo CYP2A6 e CYP2E1.

#### Eliminação

## <u>Metilprednisolona</u>

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

## <u>Lidocaína</u>

A depuração da lidocaína no plasma, após administração intravenosa por bólus, é de 9 a 10 ml/min/kg.

A semivida de eliminação da lidocaína após injeção intravenosa por bólus é, geralmente, de 1,5 a 2 horas.

As ações farmacológicas da monoetilglicinexilidina e glicinexilidida são semelhantes, mas menos potentes, do que as da lidocaina. A monoetilglicinexilidina tem uma semivida de, aproximadamente, 2,3 horas e a glicinexilidida tem uma semivida de cerca de 10 horas e pode acumular-se após a administração a longo prazo.

Apenas 3% da lidocaína é excretada inalterada pelos rins. Cerca de 73% da lidocaína aparece na urina como o metabolito 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina.

#### População especial

## <u>Metilprednisolona</u>

Não foram realizados estudos farmacocinéticos para a metilprednisolona em populações especiais.

#### <u>Lidocaína</u>

## Insuficiência hepática

Após administração intravenosa, a semivida da lidocaína tem, aproximadamente, um aumento de cerca de 3 vezes em doentes com insuficiência hepática. Dados farmacocinéticos da lidocaína após administrações intra-articular, intrassinovial e a intra-cística para efeito local não estão disponíveis para a insuficiência hepática.

### Insuficiência renal

A insuficiência renal ligeira a moderada (depuração 30-60 ml/min) não afeta a farmacocinética da

lidocaína, mas pode aumentar a acumulação do metabolito glicinexilidida após a administração intravenosa. No entanto, a depuração da lidocaína diminui cerca de metade e sua semivida é aproximadamente o dobro com o aumento da acumulação do metabolito glicinexilidida em doentes com insuficiência renal grave (depuração < 30 ml/min).

A farmacocinética da lidocaína e do seu principal metabolito, monoetilglicinexilidina, não são significativamente alterados em doentes em hemodiálise que recebem uma dose intravenosa de lidocaína.

Os dados farmacocinéticos da lidocaína após administrações intra-articular, intrassionovial e intracistica para efeito local, não estão disponíveis na insuficiência renal.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

## Metilprednisolona

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.

## Lidocaína

## Carcinogénese

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliação do potencial carcinogénico da lidocaína.

Um metabolito da lidocaína, 2,6-xilidina, tem demonstrado ser cancinogénico em ratos com relevância clínica desconhecida em relação à utilização a curto prazo/intermitente da lidocaína como anestésico local.

#### Mutagénese

Testes genotóxicos com lidocaína não demonstraram evidência de potencial mutagénico. Um metabolito da lidocaína, 2,6-xilidina, demonstrou um potencial genotóxico fraco in vitro e in vivo.

#### *Toxicidade reprodutiva*

Foi realizado um estudo em ratos do sexo masculino e feminino com administração por via oral de 30 mg/kg de peso corporal de lidocaína diariamente durante 8 meses. Durante este período, realizaram-se 3 acasalamentos e os parâmetros reprodutores foram analisados em cada gestação, assim como o desenvolvimento das ninhadas até ao desmame. Não foram observados efeitos.

#### Metilprednisolona em associação com lidocaína

## Carcinogénese

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico.

O valor LD50 da lidocaína individual, administrada por via intraperitoneal ao ratinho albino, foi de  $126 \pm 4,6$  mg/kg. O pré-tratamento destes ratos com doses até 0,5 mg/kg de metilprednisolona não alterou significativamente a toxicidade aguda da lidocaína.

Os estudos de irritação intra-articular aguda realizados em coelhos albinos com 0,25 ml de acetato de metilprednisolona e cloridrato de lidocaína, de acetato de metilprednisolona isolado ou salino durante 4 dias após a injeção de uma destas substâncias, não demonstraram anomalias significativas no líquido sinovial, nas membranas sinoviais e nas superfícies articulares destas articulações.

Um estudo da toxicidade parentérica de seis semanas em ratos para caracterizar a toxicidade subaguda sistémica de uma associação de acetato de metilprednisolona e lidocaína não produziu dados para além daqueles que podem ser atribuídos ao teor de glucocorticoides do produto, nem foram observadas alterações histológicas nestes animais que não pudessem ser atribuídas ao tratamento individual com metilprednisolona ou com lidocaína.

### **Mutagénese**

Não foram realizados estudos de genotoxicidade com a associação de metilprednisolona e lidocaína (ver os dados anteriores sobre genotoxicidade para os fármacos individuais).

### Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva com a associação de metilprednisolona e lidocaína (ver os dados anteriores sobre toxicidade reprodutiva para os fármacos individuais).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

#### 6.1. Lista dos excipientes

Polietilenoglicol 3350, cloreto de miristil-gama-picolínio, álcool benzílico (E1519), cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis.

## 6.2 Incompatibilidades

Devido à possibilidade de ocorrência de incompatibilidades físicas a suspensão aquosa estéril de Depo-Medrol com Lidocaína não deverá ser diluída ou misturada com outras soluções.

#### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar o medicamento a temperatura inferior a 30°C

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro hidrolítico da classe I da Farmacopeia Europeia com rolha de borracha butílica.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

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

8465708: 3 frascos x 1 ml 5109046: 5 frascos x 1 ml

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

Data da primeira autorização: 4 de outubro de 1977 Data da última renovação: 26 de junho de 2023

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

23 de junho de 2023