RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Medrol 4 mg comprimidos
Medrol 16 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Medrol 4 mg comprimidos

Cada comprimido de Medrol contém 4 mg de metilprednisolona.

Excipientes com efeito conhecido:
Lactose mono-hidratada: 80 mg
Sacarose: 1,5 mg

Medrol 16 mg comprimidos

Cada comprimido de Medrol contém 16 mg de metilprednisolona.

Excipientes com efeito conhecido:
Lactose mono-hidratada: 159 mg
Sacarose: 2,8 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Medrol 4 mg comprimidos
Comprimido branco de forma elíptica e semioval com a gravação "Medrol 4" num dos lados e uma dupla ranhura no outro lado.

Medrol 16 mg comprimidos
Comprimidos brancos, de forma convexa elíptica, com a gravação "Medrol 16" num dos lados e uma ranhura no outro lado do comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Medrol está indicado nas seguintes situações:

Doenças Endócrinas
- Insuficiência adrenocortical primária ou secundária (a hidrocortisona ou cortisona são os fármacos de eleição, podendo, no entanto, utilizar-se análogos sintéticos em conjugação com

mineralocorticoides), quando aplicável; nas crianças é de particular importância a administração suplementar de mineralocorticoides.
- Hiperplasia suprarrenal congénita.
- Hipercalcemia associada com cancro.
- Tiroidite não supurativa.

Doenças Não-endócrinas

1. 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 incluindo a artrite idiopática juvenil (determinados casos podem requerer terapêutica de manutenção de baixa dosagem), bursites agudas e subagudas, epicondilites, tenossinovites não específicas agudas, artrite gotosa aguda, artrite psoriática, espondilite anquilosante.

2. Doenças do Colagénio
Durante uma exacerbação ou como terapêutica de manutenção em casos selecionados de: lúpus eritematoso sistémico, cardite reumática aguda, dermatomiosite sistémica (polimiosites), polimialgia reumática e artrite da célula gigante.

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

4. 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, rinite alérgica sazonal ou permanente, reações de hipersensibilidade a fármacos.

5. Doenças Oftálmicas
Medrol está indicado nos processos alérgicos e inflamatórios graves agudos e crónicos dos olhos, tais como: herpes zóster oftálmico, irites, iridociclites, coriorretinites, coroidites e uveítes posteriores difusas, nevrites óticas, oftalmia simpática, inflamação do segmento anterior, conjuntivites alérgicas, úlceras alérgicas marginais da córnea e queratites.

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

7. Doenças Hematológicas
Anemia hemolítica adquirida (autoimune), púrpura trombocitopenia idiopática nos adultos, trombocitopenia secundária nos adultos, eritroblastopenia, anemia hipoplástica congénita (eritroide).

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

9. Estados Edematosos

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

10. Doenças Gastrointestinais
Para apoiar o doente durante os períodos críticos das seguintes doenças em: colite ulcerosa e enterite regional.

11. Sistema Nervoso
Exacerbação aguda de esclerose múltipla
Tratamento de edema associado a tumor cerebral

12. Transplante de Órgãos

13. Vários
Meningite tuberculosa com bloqueio subaracnóideo ou ameaça de bloqueio, quando usado concomitantemente com quimioterapia antituberculosa. Triquinose com envolvimento neurológico ou do miocárdio.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
A dose inicial dos comprimidos de metilprednisolona pode variar, dependendo da doença específica a tratar.

Em situações de menor gravidade doses mais baixas serão geralmente suficientes, embora alguns doentes necessitem de doses iniciais mais elevadas. As situações clínicas que podem exigir doses mais elevadas incluem o edema cerebral (200 - 1000 mg/dia), transplante de órgãos (até 7 mg/kg/dia) e esclerose múltipla. No tratamento das exacerbações agudas da esclerose múltipla, esquemas de metilprednisolona oral de 500 mg/dia durante 5 dias ou 1000 mg/dia durante 3 dias mostraram-se eficazes. Se após um período razoável de tempo houver uma ausência de resposta clínica satisfatória a administração dos comprimidos de metilprednisolona deve ser interrompida, instituindo-se outra terapêutica apropriada. Se após uma terapêutica de longo prazo a administração do medicamento tiver que ser interrompida, recomenda-se que a interrupção seja efetuada de forma gradual e não abruptamente.

Após resposta clínica favorável, a dose de manutenção apropriada deve ser determinada diminuindo a dose inicial do fármaco gradualmente, a intervalos determinados, até se atingir o nível posológico mínimo que mantenha uma resposta clínica adequada. Deve ter-se em consideração a necessidade de uma constante monitorização no que respeita à posologia. Situações suscetíveis de requererem ajustes posológicos são alterações do estado clínico devidas a remissões e/ou exacerbações no processo da doença, resposta individual do doente à medicação e o efeito da exposição do doente a situações de stress não diretamente relacionadas com a condição em tratamento; nesta última situação pode ser necessário aumentar a dosagem dos comprimidos de metilprednisolona durante um período de tempo adequado à condição apresentada.

Deve ter-se em atenção que a dose necessária varia e deve ser individualizada com base na doença a tratar e na resposta do doente.

População pediátrica
De um modo geral, a posologia na população pediátrica deve basear-se na resposta clínica. Após resposta clínica favorável, a terapêutica deve limitar-se ao nível posológico mínimo, durante o

menor período de tempo. Se possível, a terapêutica deve ser administrada em dose única, em dias alternados (ver "Terapêutica em Dias Alternados").

Terapêutica em Dias Alternados
A terapêutica em dias alternados é um esquema posológico dos corticosteroides na qual se administra o dobro da dose diária usual em manhãs alternadas. O objetivo deste método terapêutico é proporcionar ao doente que necessita de tratamento a longo prazo, o benefício da dose farmacológica dos corticosteroides minimizando certos efeitos indesejáveis, tais como supressão adreno-pituitária, síndrome Cushingoide, sintomas de privação aos corticoides e supressão do crescimento em crianças.

Modo de administração
Medrol destina-se a administração oral.

4.3 Contraindicações

Medrol está contraindicado em doentes com:
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Infeções fúngicas sistémicas.

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

Efeitos imunossupressores/Aumento da suscetibilidade a infeções

Os corticosteroides podem aumentar a suscetibilidade às infeções e podem mascarar alguns sinais de infeção podendo surgir durante a sua utilização novas infeções. Quando os corticosteroides são utilizados pode haver uma diminuição da resistência e uma incapacidade para localizar a infeção. 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 infeções patogénicas, incluindo infeções de origem viral, bacteriana, fúngica, protozoária ou helmíntica, localizadas em qualquer parte do corpo. Estas infeções 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 infeciosas.

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. 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 de uma terapêutica antituberculosa adequada. Se forem administrados corticosteroides a doentes

com tuberculose latente ou com reatividade à tuberculina deve efetuar-se uma observação cuidadosa a fim de se detetar uma possível reativação da doença. Durante uma corticoterapia prolongada estes doentes devem também receber quimioprofilaxia.

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 sético 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 com choque sético estabelecido que apresentem insuficiência suprarrenal. No entanto, não se recomenda o uso de rotina no choque sético. 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 sético dependente de vasopressores.

Efeitos no sistema imunitário

Podem ocorrer reações alérgicas (por ex., angioedema).
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.

Este medicamento contém lactose produzida a partir do leite de vaca. Recomenda-se precaução em doentes com hipersensibilidade conhecida ou suspeita ao leite de vaca ou aos seus componentes ou outros produtos lácteos, pois pode conter vestígios de ingredientes lácteos.

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-supra-renal (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 (ver secção 4.2).

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 descontinuação da terapêutica; portanto, em qualquer situação de stress que ocorra durante este período, a hormonoterapia deve ser reinstituída. Dado que a secreção mineralocorticoide pode estar alterada, devem administrar-se concomitantemente sal e/ou mineralocorticoides.

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

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

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 (ver secção 4.8). 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 miastenia gravis (ver a informação sobre miopatia na secção Efeitos musculosqueléticos).

Apesar dos ensaios clínicos controlados terem demonstrado que os corticosteroides são eficazes na rapidez de resolução de exacerbações agudas de esclerose múltipla, não provam que os corticosteroides afetem a história clínica da doença. Contudo, foi demonstrado que para se obter um efeito significativo, é necessária a administração de doses elevadas de corticosteroides (ver secção 4.2).

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 terapêutica com corticosteroides foi associada a coriorretinopatia serosa central, que pode causar deslocamento 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 e num aumento de infeções oculares secundárias devidas a fungos e vírus em doentes em tratamento com glucocorticoides.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com herpes simplex ocular por existir um potencial de 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. Doses baixas e uma terapia em dias alternados podem reduzir a incidência de complicações na terapêutica com corticosteroides.

Os corticosteroides sistémicos 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 ou pancreatite. O risco de desenvolvimento de úlceras gastrointestinais aumenta quando se associa os corticoides a AINEs.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em colite ulcerosa não específica com probabilidades de perfuração, abcesso ou outras infeções piogénicas. Também se deve ter cuidado nas diverticulites, anastomoses intestinais recentes, úlcera péptica ativa ou latente.

Efeitos hepatobiliares

Afeções hepatobiliares foram raramente notificadas, na maioria dos casos, reversíveis após descontinuação da terapêutica. Deste modo, é necessária uma monitorização apropriada.

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 em associação à terapêutica prolongada com doses elevadas de glucocorticoides.

Pode ocorrer paralisia periódica tirotóxica (PPT) em doentes com hipertiroidismo e com hipocaliemia induzida pela metilprednisolona.
Deve suspeitar-se de PPT em doentes tratados com metilprednisolona que apresentem sinais ou sintomas de fraqueza do músculo, especialmente em doentes com hipertiroidismo.
Caso se suspeite de PPT, os níveis de potássio sérico têm de ser monitorizados imediatamente e controlados de forma adequada para garantir a reposição dos níveis normais de potássio sérico.

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, devem ponderar-se 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.

Deve ser administrada a dose mais baixa possível de corticosteroides para controlo da patologia em tratamento e, se a redução da dose for possível, esta deve processar-se de forma gradual.

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 utilizados com precaução quando administrados conjuntamente com corticosteroides.

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/beneficio.

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 em terapêutica prolongada com corticosteroides.

Pode ocorrer supressão do crescimento em crianças em terapêutica diária prolongada, com doses divididas de glucocorticoides. A utilização deste regime terapêutico deve ser reservada unicamente a indicações de urgência. O esquema terapêutico em dias alternados normalmente evita ou minimiza este efeito secundário (ver secção 4.2 “Terapêutica em Dias Alternados”).

Os lactentes e crianças a quem é administrada uma terapêutica prolongada de corticosteroides têm um risco especial de sofrer um aumento da pressão intracraniana.

Doses elevadas de corticosteroides podem causar pancreatite em crianças.

Informação sobre os excipientes

Lactose
Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sacarose
Este medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

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 6β-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.

Inibidores da CYP3A4 – medicamentos que inibem a atividade da 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.

Indutores da CYP3A4 - medicamentos 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.

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 acontecimentos adversos associados ao uso de cada fármaco isoladamente, possam ocorrer com maior probabilidade no caso de administração simultânea.

Efeitos mediados por não-CYP3A4 – As outras interações e efeitos que podem ocorrer com a metilprednisolona estão descritos abaixo na Tabela 1.

A Tabela 1 contém uma lista e uma descrição dos efeitos ou interações farmacológicas, com a metilprednisolona, mais comuns e/ou clinicamente significativos.

Tabela 1. Efeitos/Interações mais importantes de medicamentos ou substâncias com a metilprednisolona

Tipo ou Classe de Fármaco - Fármaco ou Substância	Interação/Efeito
Antibacteriano - Isoniazida	Inibidor da CYP3A4. Adicionalmente, existe um efeito potencial da metilprednisolona para aumentar a 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.
Anticonvulsivantes - Carbamazepina	Indutor (e substrato) da CYP3A4
Anticonvulsivantes - Fenobarbital - Fenitoína	Indutores da CYP3A4
Anticolinérgicos - Bloqueadores neuromusculares	Os corticosteroides podem influenciar o efeito dos anticolinérgicos. 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). Foi notificado antagonismo dos efeitos bloqueadores neuromusculares do pancurónio e vecurónio, em doentes a receber corticosteroides. Esta interação pode ser esperada com todos os bloqueadores neuromusculares competitivos.
Anticolinesterases	Os esteroides podem diminuir os efeitos das anticolinesterases na miastenia gravis.
Antidiabéticos	Dado que os corticosteroides podem aumentar as concentrações de glicemia, poderá ser necessário efetuar ajustes na dose de agentes antidiabéticos.
Antieméticos - Aprepitant - Fosaprepitant	Inibidores (e substratos) da CYP3A4
Antifúngicos - Itraconazol - Cetoconazol	Inibidores (e substratos) da CYP3A4
Bloqueadores 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
Imunossupressores - Ciclosporina	Inibidor (e substrato) da CYP3A4 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 acontecimentos adversos associados ao uso isolado de cada fármaco tenham maior probabilidade de ocorrer no caso de uso concomitante.

	Foram notificadas convulsões com o uso concomitante de metilprednisolona e ciclosporina.
Imunossupressores - Ciclofosfamida - Tacrolímus	Substratos da CYP3A4
Antibacterianos macrólidos - Claritromicina - Eritromicina	Inibidores (e substratos) da CYP3A4
Antibacterianos macrólidos - Troleandomicina	Inibidor da CYP3A4
AINEs (anti-inflamatórios não esteroides) - Altas doses de 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 altas doses de ácido acetilsalicílico, o que pode dar origem a uma diminuição dos níveis séricos de salicilato. A descontinuação do tratamento com a metilprednisolona pode resultar num aumento dos níveis séricos de salicilato, o que pode originar um aumento do risco de toxicidade por salicilatos.
Agentes depletores de potássio	Quando os corticosteroides são administrados concomitantemente com agentes depletores de potássio (ou seja, diuréticos), os doentes devem ser monitorizados de perto relativamente ao desenvolvimento de hipocaliemia. Existe igualmente um risco acrescido de hipocaliemia com o uso concomitante de corticosteroides com anfotericina B, xantinas ou beta-2 agonistas.
Antivíricos VIH - Inibidores da protéase	Inibidores (e substratos) da CYP3A4 Os inibidores da protéase, tais como indinavir e ritonavir, podem aumentar as concentrações plasmáticas dos corticosteroides. Os corticosteroides podem induzir o metabolismo dos inibidores da protéase do VIH, resultando em concentrações plasmáticas reduzidas.
Inibidores da aromatase - Aminoglutetimida	A supressão suprarrenal induzida pela aminoglutetimida pode exacerbar alterações endócrinas causadas por um tratamento prolongado com glucocorticoides.
Potenciador farmacocinético - Cobicistate	Inibidor da CYP3A4

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 utilizado durante a gravidez após uma avaliação cuidadosa da relação risco benefício para a mãe e para o feto.

Alguns corticosteroides atravessam rapidamente a placenta. Um estudo retrospetivo 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 têm que ser cuidadosamente observados e avaliados sinais de insuficiência suprarrenal, embora a insuficiência suprarrenal neonatal aparente ser rara em lactentes que foram expostos a corticosteroides no útero.

Não existem efeitos conhecidos dos corticosteroides no trabalho de parto e parto.

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

Amamentação
Os corticosteroides são excretados no leite humano. Os corticosteroides que passam para o leite humano podem suprimir 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 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas não foi avaliado de forma sistemática. Existe a possibilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis 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

Na experiência pós-comercialização foram descritas as reações adversas abaixo referidas.
Estão listadas por classes de sistemas de órgãos, por frequência, utilizando o seguinte critério: Convenção MedDRA sobre frequência

Muito frequentes (≥ 1/10)
Frequentes (≥1/100, <1/10)
Pouco frequentes (≥1/1000, <1/100)
Raros (≥1/10 000, <1/1000)
Muito raros (<1/10 000)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Infeções e infestações
Frequentes: Infeção
Desconhecido: Infeção oportunista, peritonite [a peritonite pode ser o primeiro sinal ou sintoma de uma alteração gastrointestinal como perfuração, obstrução ou pancreatite (ver secção 4.4)]

Doenças do sistema imunitário
Desconhecido: Hipersensibilidade ao medicamento, incluindo reação anafilática e reação anafilactoide

Doenças do sangue e do sistema linfático
Desconhecido: Leucocitose

Doenças endócrinas
Frequentes: Síndrome de Cushing
Desconhecido: Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, síndrome de abstinência de esteroides

Doenças do metabolismo e da nutrição
Frequentes: Retenção de sódio, retenção de fluídos
Desconhecido: Alcalose hipocalémica, acidose metabólica, dislipidemia, tolerância à glucose alterada, necessidade de aumento de insulina ou medicamentos hipoglicémicos orais em diabéticos, aumento do apetite (o que pode resultar em aumento de peso), lipomatose, lipomatose epidural.

Perturbações do foro psiquiátrico
Frequentes: Perturbações afetivas (incluindo humor depressivo e humor eufórico)
Desconhecido: Perturbação psicótica (incluindo mania, delírio, alucinação e esquizofrenia [agravamento]), comportamento psicótico, perturbações afetivas (incluindo labilidade emotiva, dependência de fármacos, ideação suicida), perturbações mentais, alteração da personalidade, alterações do humor, estado confusional, comportamento anormal, ansiedade, insónia, irritabilidade

Doenças do sistema nervoso
Desconhecido: Convulsões, aumento da pressão intracraniana (com edema da papila ótica [hipertensão intracraniana benigna]), amnésia, perturbação cognitiva, tonturas, cefaleias

Afeções oculares
Frequentes: Catarata
Desconhecido: Glaucoma, exoftalmia, visão turva (ver secção 4.4), coriorretinopatia

Perturbações do ouvido e do labirinto
Desconhecido: Vertigens

Cardiopatias
Desconhecido: Insuficiência cardíaca congestiva (em doentes suscetíveis)

Vasculopatias
Frequentes: Hipertensão
Desconhecido: Hipotensão, trombose, eventos trombóticos, afrontamento

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Desconhecido: Embolia pulmonar, soluços

Doenças gastrointestinais
Frequentes: Úlcera péptica (com possível perfuração da úlcera péptica e hemorragia da úlcera péptica)
Desconhecido: Perfuração intestinal, hemorragia gástrica, pancreatite, esofagite ulcerosa, distensão abdominal, esofagite, dor abdominal, diarreia, dispepsia, náusea

Afeções hepatobiliares
Desconhecido: Aumento das enzimas hepáticas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Frequentes: Atrofia da pele, acne
Desconhecido: Eritema, angioedema, prurido, urticária, equimose, petéquias, erupção na pele, hirsutismo, hiper-hidrose, estrias na pele

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Frequentes: Fraqueza muscular, retardamento do crescimento
Desconhecido: Fratura patológica, osteonecrose, atrofia muscular, artropatia neuropática, miopatia, osteoporose, artralgia, mialgia

Doenças dos órgãos genitais e da mama
Desconhecido: Menstruação irregular

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Frequentes: Cicatrização diminuída
Desconhecido: Edema periférico, fadiga, mal-estar

Exames complementares de diagnóstico
Frequentes: Diminuição do potássio sanguíneo
Desconhecido: Aumento da pressão intraocular, diminuição da tolerância aos hidratos de carbono, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento do cálcio urinário, aumento da ureia sérica, supressão da resposta aos testes cutâneos.

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações
Desconhecido: Rutura de tendão (em particular, do tendão de Aquiles), fratura de compressão da coluna vertebral.

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

4.9 Sobredosagem

Não existe uma síndrome clínica de sobredosagem aguda com corticosteroides. 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 Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Corticosteroides. Glucocorticoides, código ATC: H02AB04

A metilprednisolona é um potente corticosteroide com atividade anti-inflamatória que excede a da prednisolona, tendo uma tendência inferior à prednisolona para induzir a retenção de sódio e água. A potência relativa da metilprednisolona em relação à hidrocortisona é de, pelo menos, 4 para 1.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da metilprednisolona é linear, independente da via de administração.

Absorção

A metilprednisolona é rapidamente absorvida e a concentração plasmática máxima da metilprednisolona é atingida cerca de 1,5 a 2,3 horas, nas várias doses, após administração oral em adultos saudáveis normais.
Após administração oral, a biodisponibilidade absoluta da metilprednisolona em indivíduos saudáveis normais é, geralmente, elevada (82% a 89%).

Distribuição

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 da metilprednisolona às proteínas plasmáticas em humanos é aproximadamente de 77%.

Metabolismo

Nos humanos a metilprednisolona é metabolizada no fígado em metabolitos inativos; os principais são a 20α-hidroximetilprednisolona e a 20β-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).

A metilprednisolona, tal como muitos substratos da CYP3A4, pode também ser um substrato da p-glicoproteína, proteína transportadora da cassete de ligação ao ATP (ABC), influenciando a distribuição tecidular 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 depuração total é de aproximadamente 5 a 6 ml/min/kg.

Não são necessários ajustes de dose na insuficiência renal. A metilprednisolona é hemodialisável.

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

Medrol 4 mg comprimidos
Lactose mono-hidratada
Amido de milho
Sacarose
Estearato de cálcio

Medrol 16 mg comprimidos
Lactose mono-hidratada
Amido de milho
Sacarose
Estearato de cálcio
Parafina líquida

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Medrol 4 mg:3 anos.
Medrol 16 mg: 5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25ºC.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Medrol são acondicionados individualmente em blisters de PVC/alumínio.

Cada embalagem de Medrol 4 mg contém 20, 30 ou 50 comprimidos.
Cada embalagem de Medrol 16 mg contém 28 ou 50 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

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

Medrol 4 mg comprimidos
N.º de registo: 8315226 – 20 comprimidos, 4 mg, blister
N.º de registo: 8315200 – 30 comprimidos, 4 mg, blister
N.º de registo: 5790282 – 50 comprimidos, 4 mg, blister

Medrol 16 mg comprimidos
N.º de registo: 8315234 – 28 comprimidos, 16 mg, blister
N.º de registo: 5790381 – 50 comprimidos, 16 mg, blister

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

Medrol 4 mg comprimidos
Data da primeira autorização: 29 de maio de 1981
Data da última renovação: 26 de junho de 2023

Medrol 16 mg comprimidos
Data da primeira autorização: 27 de março de 1972
Data da última renovação: 26 de junho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2024