

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Solu-Medrol 40 mg/1 ml Pó e solvente para solução injetável  
Solu-Medrol 125 mg/2 ml Pó e solvente para solução injetável  
Solu-Medrol 500 mg/7,8 ml Pó e solvente para solução injetável  
Solu-Medrol 1000 mg/15,6 ml Pó e solvente para solução injetável  
Solu-Medrol 2000 mg/31,2 ml Pó e solvente para solução injetável

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Solu-Medrol 40 mg/1 ml Pó e solvente para solução injetável  
Cada ml de Solu-Medrol 40 mg, depois de reconstituído, contém: succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 40 mg de metilprednisolona.

Excipientes com efeito conhecido:

Sódio - 5,97 mg/ml (sob a forma de fosfato dissódico e fosfato monossódico mono-hidratado)

Solu-Medrol 125 mg/2 ml Pó e solvente para solução injetável  
Cada 2 ml de Solu-Medrol 125 mg, depois de reconstituído, contém: succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 125 mg de metilprednisolona.

Excipientes com efeito conhecido:

Sódio - 2,98 mg/ml (sob a forma de fosfato dissódico e fosfato monossódico mono-hidratado)

Solu-Medrol 500 mg/7,8 ml Pó e solvente para solução injetável  
Cada 7,8 ml de Solu-Medrol 500 mg, depois de reconstituído, contém: succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 500 mg de metilprednisolona.

Excipientes com efeito conhecido:

Álcool benzílico 9 mg/ml

Sódio 3,05 mg/ml (sob a forma de fosfato dissódico e fosfato monossódico mono-hidratado)

Solu-Medrol 1000 mg/15,6 ml Pó e solvente para solução injetável  
Cada 15,6 ml de Solu-Medrol 1000 mg, depois de reconstituído, contém: succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 1000 mg de metilprednisolona.

Excipientes com efeito conhecido:

Álcool benzílico 9 mg/ml

Sódio 3,05 mg/ml (sob a forma de fosfato dissódico e fosfato monossódico mono-hidratado)

Solu-Medrol 2000 mg/31,2 ml Pó e solvente para solução injetável  
Cada 31,2 ml de Solu-Medrol 2000 mg, depois de reconstituído, contém: succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 2000 mg de metilprednisolona.

Excipientes com efeito conhecido:

Álcool benzílico 9 mg/ml

Sódio 3,05 mg/ml (sob a forma de fosfato dissódico e fosfato monossódico mono-hidratado)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó e solvente para solução injetável.

Pó: aglomerado branco liofilizado.

Solvente: solução límpida incolor.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

O succinato sódico de metilprednisolona está indicado nas seguintes situações:

##### **1. Doenças Endócrinas**

Insuficiência adrenocortical primária ou secundária (a hidrocortisona ou cortisona são os fármacos de eleição podendo, no entanto, usar-se análogos sintéticos em conjugação com mineralocorticoides; nas crianças é de particular importância a administração suplementar de mineralocorticoides).

Insuficiência adrenocortical aguda (a hidrocortisona ou cortisona são os fármacos de eleição; pode ser necessária conjugação com mineralocorticoides, particularmente quando se usam análogos sintéticos).

No pré-operatório e em caso de traumatismo ou doenças graves, em doentes com insuficiência adrenocortical ou quando a reserva suprarrenal é duvidosa:

- Hiperplasia suprarrenal congénita;
- Tiroidite não supurativa;
- Hipercalcemia associada com cancro.

##### **2. Doenças reumáticas**

Solu-Medrol usa-se 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 reumatoide juvenil (determinados casos podem requerer terapêutica de manutenção de baixa dosagem);
- Bursites agudas e subagudas;
- Epicondilites;
- Tenosinovites agudas não específicas;
- Artrite gotosa aguda;
- Artrite psoriática;
- Espondilite anquilosante.

##### **3. Doenças do colagénio (Doenças Imunológicas e do Complexo)**

Durante uma exacerbação ou como terapêutica de manutenção em casos selecionados de:

- Lúpus eritematoso sistémico (e nefrite do lúpus);
- Cardite reumática aguda;
- Dermatomiosite sistémica (polimiosites);

- Poliartrite nodosa;
- Síndrome de Goodpasture.

#### **4. Doenças dermatológicas**

- Pênfigo;
- Eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson);
- Dermatite esfoliativa;
- Psoríase grave;
- Dermatite bulhosa herpetiforme;
- Dermatite seborreica grave;
- Micoses fungoides.

#### **5. Estados alérgicos**

Controle 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;
- Reações urticariformes pós-transfusionais;
- Edema laríngeo agudo não infeccioso (epinefrina é o primeiro fármaco de escolha).

#### **6. Doenças oftálmicas**

Solu-Medrol está indicado nos processos alérgicos e inflamatórios graves agudos e crónicos dos olhos, tais como, Herpes zóster oftálmico, irites, iridociclites, corioretinites, coroidites e uveites difusas posteriores, nevrites óticas, oftalmia simpática, inflamação do segmento anterior, conjuntivites alérgicas, úlceras alérgicas marginais da córnea e queratites.

#### **7. Doenças gastrointestinais**

Para apoiar o doente durante os períodos críticos da doença em: colite ulcerativa e enterite regional (terapêutica sistémica).

#### **8. Doenças respiratórias**

Solu-Medrol está indicado nos casos de:

- Sarcoidose sintomática;
- Berliose;
- Tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada (quando usado concomitantemente com quimioterapia antituberculosa apropriada);
- Síndrome de Loeffler (não tratável por outros meios);
- Pneumonite de aspiração.

#### Pneumonia por *Pneumocystis carinii*

O Solu-Medrol é benéfico como adjuvante no tratamento de doentes com SIDA com pneumonia moderada a grave causada por *Pneumocystis carinii* desde que administrado durante as primeiras 72 horas que se seguem à instalação do tratamento antipneumocístico. Devido ao aumento da velocidade de reativação da tuberculose em doentes com SIDA, deve ser levada em linha de conta a administração de uma terapia antimicobacteriana quando se utilizam corticosteroides nestes grupos de alto risco. O doente deve ser cuidadosamente observado para despiste da ativação de outras infeções latentes.

## **9. Doenças hematológicas**

Anemia hemolítica adquirida (autoimune), púrpura trombocitopénica idiopática nos adultos (administrado apenas por via intravenosa; a via intramuscular está contraindicada), trombocitopenia secundária nos adultos, eritroblastopenia (anemia dos glóbulos vermelhos), anemia hipoplásica congénita (eritroide).

## **10. Doenças neoplásicas**

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

-Hipercalemia associada ao cancro.

-Cancro Terminal: para melhorar a qualidade de vida dos doentes com cancro terminal.

-Prevenção de náuseas e vômitos associados à quimioterapia de neoplasias.

## **11. Estados edematosos**

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

## **12. Sistema nervoso**

- Edema cerebral devido a tumor cerebral - primário ou metastático e/ou associado a cirurgia ou radioterapia;

-Exacerbação aguda de esclerose múltipla.

-Lesões agudas vertebro-medulares. O tratamento deverá ter início até 8 horas após a lesão.

## **13. Perturbações cardiovasculares**

Estado de choque secundário a insuficiência adrenocortical ou choque resistente à terapêutica convencional quando haja eventual envolvimento de insuficiência adrenocortical (A hidrocortisona é geralmente o fármaco de escolha. Quando a atividade mineralocorticoide é indesejável prefere-se a metilprednisolona).

## **14. Choque hemorrágico, traumático e cirúrgico**

Embora não se tenham realizado ensaios clínicos controlados (dupla ocultação, controlados com placebo), os resultados dos estudos em animais indicam que o Solu-Medrol pode ser útil nos estados de choque hemorrágico, traumático e cirúrgico resistentes à terapêutica convencional (por ex.: reposição de fluidos, etc.).

Ver “Advertências e precauções especiais de utilização” com referência a choque séptico.

## **15. Outras indicações**

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

Triquinose com envolvimento neurológico ou do miocárdio.

Transplantação de órgãos.

Prevenção de náuseas e vômitos associados à quimioterapia de neoplasias.

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

O Solu-Medrol pode ser administrado por injeção intravenosa ou intramuscular ou por perfusão intravenosa. O método preferencial para o tratamento inicial de emergência é a injeção intravenosa.

Para administrar o medicamento por via intravenosa ou intramuscular deve preparar-se a solução de acordo com as instruções (ver secção 6.).

Como adjuvante terapêutico em situações de risco de vida, a dose de Solu-Medrol recomendada é de 30mg/kg de succinato sódico de metilprednisolona, administrada por via IV durante um período mínimo de 30 minutos. Esta dose pode ser repetida cada 4-6 horas, até 48 horas.

Administração intermitente (Pulse Dosing) nas fases de exacerbação de situações clínicas que respondem à corticoterapia e/ou em situações que não respondem a uma terapêutica convencional (nefrite do lúpus, artrite reumatoide, etc.) - esquemas posológicos recomendados:

Doenças Reumáticas: 1 g/dia durante os dias 1 a 4 IV ou, 1 g/mês durante 6 meses, IV.

Lúpus Eritematoso Sistémico: 1 g/dia durante 3 dias, IV

Esclerose Múltipla: 1 g/dia durante 3 dias, IV ou 1 g/dia durante 5 dias IV.

Estados Edematosos: 30 mg/kg, em dias alternados, durante 4 dias, IV ou (glomerulonefrite, nefrite lupoide) 1 g/dia durante 3, 5 ou 7 dias, IV

O regime terapêutico deve ser administrado durante pelo menos 30 minutos e pode ser repetido se após uma semana não se registarem melhoras do doente ou se as condições do mesmo o exigirem.

Cancro Terminal: qualidade de vida.

Estudos prospetivos controlados demonstraram que o Solu-Medrol 125 mg, administrado diariamente por via intravenosa, 125 mg/dia IV, por um período de até 8 semanas, melhora significativamente a qualidade de vida nos doentes com cancro terminal.

Prevenção de náuseas e vômitos associados a quimioterapia de neoplasias. Sugerem-se os seguintes esquemas posológicos:

- Quimioterapia leve a moderadamente emetizante:

Administrar Solu-Medrol 250 mg, por via intravenosa, durante pelo menos 5 minutos, uma hora antes da quimioterapia, no início desta e no fim da sessão. Para aumento de eficácia, poderá administrar-se também uma fenotiazina clorada com a primeira dose de Solu-Medrol.

- Quimioterapia altamente emetizante:

Administrar Solu-Medrol 250 mg, por via intravenosa, durante pelo menos 5 minutos, com doses apropriadas de metoclopramida ou uma butirofenona, uma hora antes da quimioterapia, seguido de Solu-Medrol 250 mg no início desta e no fim da sessão.

Lesões Agudas Vertebromedulares.

Tratamento iniciado até 3 horas após a lesão:

No tratamento das lesões agudas da medula espinal administrar 30 mg de metilprednisolona/kg de peso corporal, numa dose em bólus, durante 15 minutos, seguida de uma pausa de 45 minutos, e depois 5,4 mg/kg/hora em perfusão contínua durante 23 horas.

Tratamento iniciado entre 3 a 8 horas após a lesão:

No tratamento das lesões agudas da medula espinal administrar 30 mg de metilprednisolona/kg de peso corporal, numa dose em bólus, durante 15 minutos, seguida de uma pausa de 45 minutos, e depois 5,4 mg/kg/hora em perfusão contínua durante 47 horas.

A bomba de perfusão contínua deverá estar aplicada isoladamente no local de administração IV. O tratamento deverá ter início nas 8 horas seguintes à ocorrência da lesão.

#### Pneumonia por *Pneumocystis carinii* em doentes com SIDA

Foi utilizado um número variável de esquemas posológicos.

Uma aproximação consiste em administrar 40 mg de Solu-Medrol todas as 6 a 12 horas com uma desabituação até um máximo de 21 dias ou até ao final da terapia pneumocística. A terapia deve ter início nas 72 horas a seguir ao instalar da terapia antipneumocística.

Nas outras indicações a posologia inicial varia de 10 a 500 mg consoante a situação clínica a ser tratada. Podem ser necessárias doses maiores para o tratamento a curto prazo de situações agudas graves. Doses iniciais até 250 mg devem ser administradas por via endovenosa durante um período mínimo de 5 minutos e doses superiores a 250 mg devem ser administradas durante pelo menos 30 minutos. Doses subsequentes devem ser administradas por via endovenosa ou intramuscular, com intervalos ditados pela resposta dos doentes e pela sua situação clínica. A corticoterapia pode considerar-se como um adjuvante e não um substituto da terapêutica convencional.

De modo a evitar problemas de compatibilidade e estabilidade, recomenda-se que o succinato de metilprednisolona seja administrado separadamente de outras substâncias administradas por via intravenosa (ver secções 4.5 e 6.6).

#### *População pediátrica*

A posologia pode ser reduzida para lactentes e crianças, mas deve ser orientada mais pela gravidade da situação e resposta à terapêutica do que pela idade ou peso do doente. Não deve ser inferior a 0,5 mg/kg de 24/24 horas.

#### *Insuficiência renal*

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

#### *Insuficiência hepática*

Não são necessários ajustes de dose na insuficiência hepática.

### **4.3 Contraindicações**

O Solu-Medrol está contraindicado:

- em doentes com infeções fúngicas sistémicas.
- em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- para administração por via intratecal.

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

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

#### Efeito imunossupressor/Suscetibilidade aumentada a infeções

Os corticosteroides podem aumentar a suscetibilidade às infeções, podem mascarar alguns sinais de infeção e podem surgir novas infeções durante a sua utilização. Quando os corticosteroides são utilizados pode haver uma diminuição da resistência e uma incapacidade

para localizar a infecção. A utilização de corticosteroides simples ou em associação com outros agentes imunossupressores que afetam a imunidade celular, humoral ou a função neutrófila, pode estar associada ao aparecimento de infecções patogênicas, incluindo infecções de origem vírica, bacteriana, fúngica, protozoária ou helmíntica, localizadas em qualquer parte do corpo. Estas infecções podem ser moderadas, mas podem atingir gravidade e, por vezes, ser fatais. O aumento das doses de corticosteroides eleva a taxa de incidência de complicações infecciosas.

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

Do mesmo modo, os corticosteroides devem ser utilizados muito cuidadosamente em doentes com infecções parasitárias, confirmadas ou suspeitas, tais como infecção por *Strongyloides* (triquinose), que pode levar a uma hiperinfecção por *Strongyloides*, e disseminação com migração generalizada das larvas, muitas vezes acompanhada por enterocolite grave e septicémia gram-negativa potencialmente fatal.

A função dos corticosteroides no choque séptico tem sido controversa, com estudos iniciais demonstrando tanto efeitos 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 uso de rotina no choque séptico. Numa revisão sistemática a utilização de corticosteroides em altas doses, por um curto período de tempo, não foi significativamente demonstrada. Meta-análises e uma revisão sugerem que administrações mais prolongadas (5-11 dias) de baixas doses de corticosteroides podem reduzir a mortalidade.

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.

O uso de corticosteroides na tuberculose ativa deve ser apenas aplicado aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada nos quais os corticosteroides são usados como adjuvantes de uma terapêutica antituberculosa adequada.

Se a administração de corticosteroides estiver indicada em 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 terapêutica prolongada com corticosteroides 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.

### Sangue e Sistema Linfático

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

### Efeitos no Sistema imunitário

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

### Endócrino

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

Adicionalmente, pode ocorrer insuficiência suprarrenal aguda fatal, se os glucocorticoides forem retirados de forma abrupta.

A insuficiência adrenocortical induzida pelo fármaco pode ser minimizada pela redução gradual da dose. Este tipo de insuficiência relativa pode persistir ao longo de meses após o abandono da terapêutica; portanto, em qualquer situação de stress que ocorra durante o período de privação, a hormonoterapia deve ser reinstituída. Dado que a secreção mineralocorticoide pode estar alterada, devem administrar-se concomitantemente sal e/ou mineralocorticoides.

Aos doentes em 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.

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

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

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

### Metabolismo e Nutrição

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

### Psiquiátrico

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 dar-se o seu agravamento com o uso de corticosteroides.

Podem ocorrer reações adversas psiquiátricas potencialmente graves com esteroides sistémicos. Os sintomas surgem, geralmente, poucos dias ou semanas após o início do tratamento. A maioria das reações desaparece após a redução da dose ou descontinuação,



embora possa ser necessário tratamento específico. Foram notificados efeitos psicológicos após 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.

### 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 também a informação sobre miopatia na secção "Efeitos musculoesqueléticos", em baixo).

### Efeitos oculares

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

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.

### Efeitos cardíacos

Os efeitos adversos dos glucocorticoides no sistema cardiovascular, tais como dislipidemia e hipertensão, podem predispor doentes tratados com fatores de risco cardiovasculares a efeitos cardiovasculares adicionais, se forem utilizadas altas doses e terapêutica prolongada. Do mesmo modo, os corticosteroides devem ser utilizados criteriosamente nestes doentes e deve ter-se em particular atenção a modificação do risco e a monitorização cardíaca adicional, se necessário. Doses baixas e a Terapêutica em Dias Alternados podem reduzir a incidência de complicações da terapêutica com corticosteroides.

Reportaram-se ocorrências de arritmias cardíacas e/ou colapso circulatório, e/ou paragem cardíaca após a administração intravenosa rápida de doses elevadas de succinato sódico de metilprednisolona (superiores a 0,5 g administrado durante um período inferior a 10 minutos). Reportaram-se ocorrências de bradicardia durante ou após a administração de doses elevadas de succinato sódico de metilprednisolona que pode não estar relacionada com o débito ou duração da perfusão.

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

### Vascular

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

### Efeitos gastrointestinais

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.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em colite ulcerativa não específica se existir probabilidade de perfuração, abcesso ou outra infecção piogénica, diverticulite, anastomoses intestinais recentes, úlcera péptica ativa ou latente.

#### Efeitos hepatobiliares

Altas doses de corticosteroides podem provocar pancreatite aguda.

#### Efeitos musculoesqueléticos

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 aumento da creatina quinase. A melhoria clínica ou recuperação após interrupção dos corticosteroides poderá demorar entre semanas e anos.

A osteoporose é um efeito secundário comum, mas pouco frequentemente identificado em associação à terapêutica a longo prazo de doses elevadas de glucocorticoides.

#### Renal e Urinário

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

O succinato sódico de metilprednisolona não deve ser utilizado por rotina no tratamento de lesões cerebrais, como demonstrado pelos resultados de um estudo multicêntrico. Os resultados do estudo revelaram um aumento da mortalidade nas duas semanas, ou seis meses, após a lesão em doentes que receberam succinato sódico de metilprednisolona comparativamente ao placebo. Não foi estabelecida uma relação causal com o tratamento com succinato sódico de metilprednisolona.

#### Outros efeitos adversos

Recomenda-se precaução no tratamento prolongado de idosos com corticosteroides devido ao aumento potencial do risco de osteoporose, assim como ao aumento do risco de retenção de fluidos e possível hipertensão consequente.

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.

### População pediátrica

Solu-Medrol 500 mg/7,8 ml, 1000 mg/15,6 ml e 2000 mg/31,2 ml contém 9 mg/ml de álcool benzílico que tem sido referido como estando associado a síndrome de Gasping fatal em crianças prematuras.

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 desta terapêutica deve ser reservada unicamente a indicações de urgência. O esquema terapêutico em dias alternados normalmente evita ou minimiza este efeito secundário.

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

Altas doses de corticosteroides podem produzir pancreatite nas crianças.

Este medicamento pode conter até 0.26 mmol (ou 5.97 mg) de sódio por ml. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio (ver secção 2).

### **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 sub-família CYP mais comum no fígado dos humanos adultos. Esta enzima cataliza a 6 $\beta$ -hidroxilação dos esteroides, o passo metabólico essencial da fase I para 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 – Fármacos que inibem a atividade CYP3A4 geralmente diminuem a depuração hepática e aumentam a concentração plasmática dos medicamentos que são substrato 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 - Fármacos que induzem a atividade da CYP3A4 geralmente aumentam a depuração hepática, resultando numa concentração plasmática diminuída dos medicamentos que são substratos da CYP3A4. A administração simultânea pode requerer um aumento da dose de metilprednisolona de modo a alcançar-se o resultado desejado.

Substratos da CYP3A4 - Na presença de outro substrato da CYP3A4 a depuração hepática da metilprednisolona pode ser inibida ou induzida, 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 não mediados por CYP3A4 – As outras interações e efeitos que podem ocorrer com a metilprednisolona estão descritos na Tabela 1 abaixo.

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 significativos de fármacos ou substâncias com a metilprednisolona**

<b>Tipo ou Classe de Fármaco - Fármaco ou Substância</b>	<b>Interação/Efeito</b>
<u>Antibacteriano</u> - Isoniazida	Inibidor da CYP3A4. Adicionalmente, existe um efeito potencial da metilprednisolona na taxa de acetilação e na eliminação da isoniazida.
<u>Antibiótico, Antituberculoso</u> - Rifampicina	Indutor da CYP3A4
<u>Anticoagulantes (orais)</u>	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 manterem-se os efeitos anticoagulantes desejados.
<u>Anticonvulsivantes</u> - Carbamazepina	Indutor (e substrato) da CYP3A4
<u>Anticonvulsivantes</u> - Fenobarbital - Fenitoína	Indutores da CYP3A4
<u>Anticolinérgicos</u> - 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 Advertências e precauções especiais de utilização, Musculoesquelético). 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.
<u>Antidiabéticos</u>	Dado que os corticosteroides podem aumentar as concentrações sanguíneas da glucose, podem ser necessários ajustes de dose dos medicamentos antidiabéticos
<u>Antieméticos</u> - Aprepitant - Fosaprepitant	Inibidores (e substratos) da CYP3A4
<u>Antifúngicos</u> - Itraconazol - Cetoconazol	Inibidores (e substratos) da CYP3A4
<u>Antivíricos</u> - Inibidores da Protease - HIV	Inibidores (e substratos) da CYP3A4 Os inibidores da protease, tais como

	indinavir e ritonavir, podem aumentar as concentrações plasmáticas dos corticosteroides.
<u>Inibidores da aromatase</u> - Aminoglutetimida	A supressão suprarrenal induzida pela aminoglutetimida pode impedir alterações endócrinas provocadas pelo tratamento prolongado com glucocorticoides
<u>Bloqueadores do canal de cálcio</u> - Diltiazem	Inibidor (e substrato) da CYP3A4
<u>Contracetivos (orais)</u> - Etinilestradiol/noretindrona	Inibidor (e substrato) da CYP3A4
- Sumo de toranja	Inibidor da CYP3A4
<u>Imunossuppressores</u> - Ciclosporina	Inibidor (e substrato) da CYP3A4 1) Ocorre inibição mútua do metabolismo com o uso concomitante de ciclosporina e metilprednisolona, o que pode aumentar a concentração plasmática de um ou de ambos os fármacos. Deste modo, é possível que os acontecimentos adversos associados ao uso isolado de cada fármaco tenham maior probabilidade de ocorrer no caso de uso concomitante. 2) Foram notificadas convulsões com o uso concomitante de metilprednisolona e ciclosporina.
<u>Imunossuppressores</u> - Ciclofosfamida - Tacrolímus	Substratos da CYP3A4
<u>Antibacterianos macrólidos</u> - Claritromicina - Eritromicina	Inibidores (e substratos) da CYP3A4
<u>Antibacterianos macrólidos</u> - Troleandomicina	Inibidor da CYP3A4
<u>AINE (anti-inflamatórios não esteroides)</u> - Altas doses de ácido acetilsalicílico	1) Pode haver incidência aumentada de hemorragias gastrointestinais e ulceração quando os corticosteroides são administrados com AINE. 2) A metilprednisolona pode aumentar a depuração de altas doses de ácido acetilsalicílico. Esta diminuição dos níveis séricos de salicilatos pode levar a um risco aumentado de toxicidade por salicilatos quando a metilprednisolona é descontinuada.
<u>Agentes depletors de potássio</u>	Quando os corticosteroides são administrados concomitantemente com agentes depletors de potássio (isto é, diuréticos, anfotericina B), os doentes devem ser observados cuidadosamente relativamente ao desenvolvimento de hipocalemia. Existe também um risco aumentado de hipocalemia com a utilização concomitante de corticosteroides com

### Incompatibilidades

De modo a evitar problemas de compatibilidade e estabilidade, recomenda-se que o succinato de metilprednisolona seja administrado separadamente de outras substâncias administradas por via intravenosa. Substâncias fisicamente incompatíveis em solução com succinato sódico de metilprednisolona incluem alopurinol sódico, cloridrato de doxapram, tigeciclina, cloridrato de diltiazem, gluconato de cálcio, brometo de vecurónio, brometo de rocurónio, besilato de cisatracúrio, glicopirrolato, propofol (ver secção 6.2 para mais informações).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### **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 acusar anomalias congénitas quando administrados a mulheres grávidas. Contudo, e como os estudos realizados em humanos não excluem a possibilidade de danos, o succinato sódico de metilprednisolona só deverá ser utilizado na gravidez em caso de absoluta necessidade.

Alguns corticosteroides atravessam rapidamente a barreira placentária. Um estudo retrospectivo constatou uma incidência aumentada de baixo peso à nascença em lactentes de mães que recebiam corticosteroides. Embora a insuficiência suprarrenal neonatal aparente ser rara nos lactentes que foram expostos a corticosteroides no útero, os lactentes expostos a doses consideráveis de corticosteroides devem ser cuidadosamente observados e avaliados relativamente a sinais de insuficiência suprarrenal.

Não existem efeitos conhecidos dos corticosteroides sobre o trabalho de parto.

Foram observadas cataratas em lactentes de mães tratadas com terapêutica de longa duração 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.

Uma vez que não foram efetuados estudos de reprodução humana adequados com glucocorticoides, estes fármacos só devem ser administrados a mães que amamentam se os benefícios da terapêutica forem superiores aos potenciais riscos para o lactente.

A utilização deste medicamento durante a gravidez, a amamentação ou em mulheres com potencial para engravidar requer que os benefícios do medicamento sejam superiores ao risco potencial para a mãe e para o embrião ou feto.

### **Fertilidade**

Não existe evidência que os corticosteroides afetem a fertilidade.

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

Não foram estudados os efeitos dos corticosteroides sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Efeitos indesejáveis tais como tonturas, vertigens, perturbações visuais e fadiga

podem ocorrer após o tratamento com corticosteroides. Se os doentes apresentarem estes sintomas, não devem conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas estão listadas por frequência, usando as seguintes categorias: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

<b>Classes sistemas de órgão (MedDRA)</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeitos Indesejáveis</b>
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção
	Desconhecido	Infeção oportunista
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Hipersensibilidade ao medicamento (incluindo reação anafilática, com ou sem colapso circulatório, paragem cardíaca, broncoespasmo)
Doenças endócrinas	Frequentes	Cushingoide
	Desconhecido	Hipopituitarismo, síndrome de descontinuação de esteroides
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Retenção de sódio, retenção de fluidos
	Desconhecido	Diminuição da tolerância à glucose, alcalose hipocalémica, dislipidemia, aumento da necessidade de insulina (ou agentes hipoglicemiantes orais em diabéticos), balanço negativo do nitrogénio (devido ao catabolismo proteico), aumento da ureia sanguínea, aumento do apetite (que pode levar a um aumento de peso), lipomatose
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Perturbações afetivas (incluindo humor depressivo e humor eufórico). Os acontecimentos seguintes foram mais frequentes em crianças: alterações do humor, comportamento anormal, insónia, irritabilidade

<b>Classes sistemas de órgão (MedDRA)</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeitos Indesejáveis</b>
	Desconhecido	Perturbações afetivas (incluindo inconstância dos afetos, dependência psicológica, ideação suicida), perturbação psicótica (incluindo mania, ilusão, alucinação e esquizofrenia [agravamento]), estado confusional, perturbações mentais, ansiedade, alteração da personalidade, alterações do humor, comportamento anormal, insônia, irritabilidade
Doenças do sistema nervoso	Desconhecido	Aumento da pressão intracraniana (com edema da papila ótica [hipertensão intracraniana benigna]), convulsões, amnésia, perturbação cognitiva, tonturas, cefaleias
Afeções oculares	Frequentes	Cataratas
	Desconhecido	Exoftalmia, glaucoma
Afeções do ouvido e do labirinto	Desconhecido	Vertigens
Cardiopatias	Desconhecido	Insuficiência cardíaca congestiva (em doentes suscetíveis), arritmia
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão
	Desconhecido	Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Desconhecido	Soluços
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Úlcera péptica (com possível perfuração da úlcera péptica e hemorragia da úlcera péptica)
	Desconhecido	Hemorragia gástrica, perfuração intestinal, pancreatite, peritonite, esofagite ulcerativa, esofagite, dor abdominal, distensão abdominal, diarreia, dispepsia, náusea
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Edema periférico, equimose, atrofia da pele, acne
	Desconhecido	Angioedema, petéquias, estrias da pele, hipopigmentação cutânea, hirsutismo, erupção cutânea, eritema, prurido, urticária, hiperhidrose



<b>Classes sistemas de órgão (MedDRA)</b>	<b>Frequência</b>	<b>Efeitos Indesejáveis</b>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Retardamento do crescimento (em crianças), osteoporose, fraqueza muscular
	Desconhecido	Osteonecrose, fratura patológica, atrofia muscular, miopatia, artropatia neuropática, artralgia, mialgia
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Desconhecido	Menstruação irregular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Cicatrização diminuída
	Desconhecido	Reação no local de injeção, fadiga, mal-estar
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Diminuição do potássio sanguíneo
	Desconhecido	Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da pressão intraocular, diminuição da tolerância aos hidratos de carbono, aumento do cálcio urinário, supressão da reação 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

#### **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 diretamente através de:

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

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Não 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**

Grupo farmacoterapêutico: 8.2.2 – Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Corticosteroides. Glucocorticoides, código ATC: H02AB04

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

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 succinato de sódio de Metilprednisolona é equivalente à Metilprednisolona no que respeita às suas propriedades anti-inflamatórias e metabólicas. Quando em administração parentérica e em quantidade equimolar, os dois fármacos apresentam atividade biológica equivalente. A potência relativa do succinato sódico de metilprednisolona e do succinato sódico de hidrocortisona, conforme indicado pela diminuição da contagem de eosinófilos após administração intravenosa, é de, pelo menos, quatro para um, o que está de acordo com a potência relativa da metilprednisolona e da hidrocortisona nas suas formulações orais.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

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

As concentrações plasmáticas de metilprednisolona foram determinadas por HPLC. Após a administração intramuscular de 40 mg de succinato sódico de metilprednisolona a 14 voluntários adultos saudáveis do sexo masculino, a concentração média no pico foi de 454 ng/mL, alcançada após uma hora. Às 12 horas, a concentração plasmática de metilprednisolona diminuiu para 31,9 ng/mL. Não foi detetada metilprednisolona 18 horas após a sua administração. Tendo por base a área sob a curva de concentração versus tempo (AUC), a quantidade de fármaco absorvido por administração intramuscular foi equivalente à da mesma dose quando administrada por via intravenosa.

Resultados de um estudo demonstraram que o éster do succinato sódico de metilprednisolona é rápida e extensivamente convertido no metabolito ativo da metilprednisolona após qualquer uma das vias de administração. A extensão da absorção da metilprednisolona livre após administração IV e IM são equivalentes e significativamente superiores às que se obtêm após administração da solução oral ou dos comprimidos de metilprednisolona. Uma vez que a extensão de metilprednisolona absorvida após tratamento IV ou IM foi equivalente, independentemente da quantidade de éster de hemissuccinato que alcançou a circulação após administração IV, parece que o éster é convertido no tecido após a administração IM, com absorção subsequente de metilprednisolona na sua forma livre.

A metilprednisolona é amplamente distribuída pelos tecidos, atravessa a barreira hemato-encefálica, e é excretada no leite humano. A ligação da metilprednisolona às proteínas plasmáticas em humanos é cerca de 77%.

Nos humanos a metilprednisolona é metabolizada no fígado em metabolitos inativos; os principais são a 20 $\alpha$ -hidroximetilprednisolona e a 20 $\beta$ -hidroximetilprednisolona. O

metabolismo no fígado ocorre principalmente através da via enzimática CYP3A4 (para a lista de interações medicamentosas baseadas no metabolismo mediado pela CYP3A4, ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

O tempo médio de semivida de eliminação para a metilprednisolona total encontra-se no intervalo de 1,8 a 5,2 horas. O volume aparente de distribuição é aproximadamente 1,4 ml/kg e a sua eliminação total é de aproximadamente 5 a 6 ml/min/kg.

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 tecidual e as interações com outros medicamentos.

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

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

Com base em estudos de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida em ratinhos, ratos, coelhos e cães, utilizando as vias de administração intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, intramuscular e oral, não foram identificados riscos expectáveis. A metilprednisolona é um esteroide potente, com atividade farmacológica consistente com a atividade dos glucocorticoides, incluindo os efeitos no metabolismo dos hidratos de carbono, balanço hidroeletrólítico, formação dos elementos sanguíneos, tecido linfóide e metabolismo proteico, conduzindo a uma diminuição do peso corporal, ou a um não aumento de peso, linfopenia, atrofia do baço, timo, nódulos linfáticos, córtex suprarrenal, e testes, assim como alterações lipídicas do fígado e alargamento células dos ilhéus pancreáticos. Um estudo de reversibilidade de 30 dias realizado com ratos tratados com metilprednisolona indicou que dentro de aproximadamente um mês após descontinuação do medicamento se verifica o funcionamento normal dos órgãos. Muitos parâmetros voltaram ao normal após um período de reversibilidade de 9 semanas, após um período de tratamento de 52 semanas com suleptanato de metilprednisolona em ratos. As toxicidades observadas em estudos de dose repetida correspondem às esperadas com a exposição continuada de esteroides adrenocorticais exógenos.

#### **Potencial carcinogénico:**

Não foram efetuados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogénico, uma vez que este medicamento está indicado apenas no tratamento de curta duração, e não existem sinais indicativos de atividade carcinogénica. Não existe evidência que os corticosteroides sejam carcinogénicos.

#### **Potencial mutagénico:**

Não foi demonstrada evidência de potencial para mutações cromossómicas e genéticas quando testado num ensaio de lesão de DNA/eluição alcalina nas células V-79 do hamster chinês. A metilprednisolona não induziu lesão cromossómica na ausência de um sistema de ativação hepática.

#### **Toxicidade reprodutiva:**

Em estudos animais de efeitos embriotóxicos da metilprednisolona, não se observou efeito teratogénico em ratinhos ou ratos, nas doses diárias intraperitoneais de 125 mg/kg/dia ou 100 mg/kg/dia, respetivamente. Nos ratos, a metilprednisolona foi teratogénica quando administrada por via subcutânea na dose de 20 mg/Kg/dia. O aceponato de metilprednisolona foi teratogénico quando administrado em ratos na dose de 1,0 mg/kg/dia.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Pó para solução injetável

Solu-Medrol 40 mg/1 ml: Sacarose, Fosfato dissódico anidro, Fosfato monossódico monohidratado;

Solu-Medrol 125 mg/2 ml; Solu-Medrol 500 mg/7,8 ml; Solu-Medrol, 1000 mg/15,6 ml e Solu-Medrol, 2000 mg/31,2 ml: Fosfato dissódico anidro, Fosfato monossódico monohidratado.

Solu-Medrol 40 mg/1 ml e 125 mg/2 ml

Solvente: água para injetáveis

Solu-Medrol 500 mg/7,8 ml; Solu-Medrol, 1000 mg/15,6 ml e Solu-Medrol, 2000 mg/31,2 ml

Solvente: água para injetáveis q.b., álcool benzílico.

### 6.2 Incompatibilidades

A compatibilidade das soluções de succinato sódico de metilprednisolona com outros fármacos em misturas para uso intravenoso dependem do pH da mistura, concentração, tempo, temperatura e do próprio grau de dissolução da metilprednisolona.

Por forma a evitar problemas de compatibilidade e estabilidade, recomenda-se, sempre que possível, a administração isolada do Solu-Medrol, quer por injeção intravenosa direta, quer através de um sistema IV, quer como solução IV por perfusão (ver secção 4.5 para mais informações).

### 6.3 Prazo de validade

Solu-Medrol 40 mg/1 ml (act-o-vial)

Embalagem fechada: 2 anos

Após reconstituição com o solvente:

Foi demonstrada a estabilidade química e física em utilização da solução reconstituída por 48 horas a 2°C-8°C. Deve ser utilizada de imediato se conservada a temperatura inferior a 25 °C.

Após reconstituição com o solvente e posterior diluição com outras soluções para perfusão:

Foi demonstrada a estabilidade química e física em utilização da solução reconstituída e posteriormente diluída por 24 horas a 2°C - 8°C. Deve ser utilizada no prazo de 3 horas se conservada a 20°C – 25°C.

Solu-Medrol 125 mg/2 ml (act-o-vial)

Embalagem fechada: 2 anos

Após reconstituição: o medicamento deve ser conservado a temperatura inferior a 25°C, por um período máximo de 12 horas.

Solu-Medrol 500 mg/7,8 ml, Solu-Medrol, 1000 mg/15,6 ml e Solu-Medrol, 2000 mg/31,2 ml

Embalagem fechada: 5 anos

Após reconstituição: o medicamento deve ser conservado a temperatura inferior a 25°C, por um período máximo de 12 horas.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura / reconstituição / diluição evite o risco de contaminação microbiológica, o medicamento deve ser utilizado de imediato.

Se não for utilizado de imediato, o tempo e as condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

#### **6.4 Precauções Especiais de Conservação**

##### Solu-Medrol 125 mg/2 ml (act-o-vial)

Conservar o produto não reconstituído a temperatura inferior a 25 °C.

##### Solu-Medrol 40 mg/1 ml (act-o-vial), 500 mg/7,8 ml, 1000 mg/15,6 ml e 2000 mg/31,2 ml (frasco para injetáveis)

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

##### Todas as dosagens:

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3

#### **6.5 Natureza e Conteúdo do Recipiente**

##### Solu-Medrol 40 mg/1 ml e Solu-Medrol 125 mg/2 ml

Pó e solvente acondicionados em frascos "act-o-vial" de vidro tipo I com rolha de borracha butílica

##### Solu-Medrol 500 mg/7,8 ml, Solu-Medrol, 1000 mg/15,6 ml e Solu-Medrol, 2000 mg/31,2 ml

Pó acondicionado em frascos de vidro tipo I com rolha de borracha butílica.

Solvente acondicionado em frasco de vidro tipo I com rolha de borracha butílica.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções Especiais de Eliminação e Manuseamento**

##### Preparação das soluções:

Para preparar as soluções para perfusão intravenosa reconstitui-se primeiro o Solu-Medrol da forma habitual ou seguindo as instruções abaixo indicadas para o frasco "act-o-vial". A terapêutica deve iniciar-se pela administração de Solu-Medrol intravenosamente durante um período mínimo de 5 minutos (para doses até 250 mg) até, pelo menos 30 minutos (para doses de 250 mg, ou superiores). Doses subsequentes podem administrar-se de forma semelhante. Se for desejável, a medicação pode ser administrada diluindo o medicamento reconstituído com dextrose a 5% em água, soro fisiológico, dextrose a 5% em cloreto de sódio a 0,45% ou 0,9%. Estas soluções devem ser utilizadas no prazo de 3 horas se conservadas entre 20°C e 25°C ou no prazo de 24 horas se conservadas entre 2°C e 8°C.

Ver a secção 6.3 para informação sobre o prazo de validade após reconstituição de Solu-Medrol 40 mg/1 ml.

##### Instruções para uso de act-o-vial

1. Pressionar o ativador plástico de modo a forçar a passagem do solvente para o compartimento inferior.

2. Agitar suavemente até completa dissolução.
3. Remover o plástico que cobre o centro da tampa.
4. Esterilizar o topo da tampa com um germicida apropriado.
5. Introduzir a agulha no centro da rolha até que a ponta penetre e se torne visível no interior do frasco. Inverter o frasco e retirar a dose.

Os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente para a deteção de partículas em suspensão ou coloração, antes da administração, sempre que a embalagem o permita.

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

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

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

Nº de registo: 8303800 - 40 mg/1ml, Pó e solvente para solução injetável, 1 frasco para injetáveis

Nº de registo: 8303859 - 40 mg/1ml, Pó e solvente para solução injetável, 10 frascos para injetáveis

Nº de registo: 8303818 - 125 mg/2ml, Pó e solvente para solução injetável, 1 frasco para injetáveis

Nº de registo: 8303867 - 125 mg/2ml, Pó e solvente para solução injetável, 10 frascos para injetáveis

Nº de registo: 8303826 - 500 mg/7,8ml, Pó e solvente para solução injetável, 1 frasco para injetáveis

Nº de registo: 8303834 - 1000 mg/15,6ml, Pó e solvente para solução injetável, 1 frasco para injetáveis

Nº de registo: 8303842 - 2000 mg/31,2ml, Pó e solvente para solução injetável, 1 frasco para injetáveis

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

Solu-Medrol 40 mg/1 ml Pó e solvente para solução injetável  
Solu-Medrol 125 mg/2 ml Pó e solvente para solução injetável

Data da primeira autorização: 25 de novembro de 1971

Data de revisão: 21 de fevereiro de 2006

Data da última renovação: 21 de fevereiro de 2006

Solu-Medrol 500 mg/7,8 ml Pó e solvente para solução injetável  
Solu-Medrol 1000 mg/15,6 ml Pó e solvente para solução injetável  
Solu-Medrol 2000 mg/31,2 ml Pó e solvente para solução injetável

Data da primeira autorização: 23 de novembro de 1976

Data de revisão: 21 de fevereiro de 2006

Data da última renovação: 21 de fevereiro de 2006

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

**07/2021.**