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.

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

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, contêm: succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 500 mg de metilprednisolona.

Excipientes com efeito conhecido
Solu-Medrol 500 mg/7,8 ml Pó e solvente para solução injetável (frasco para injetáveis) contém 75,6 mg de álcool benzílico em cada 8 ml de solvente, equivalente a 9,45 mg/ml.
Solu-Medrol 500 mg/7,8 ml Pó e solvente para solução injetável (frasco para injetáveis) contém 58.3 mg de sódio por frasco para injetáveis.

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, contêm: succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 1000 mg de metilprednisolona.

Excipientes com efeito conhecido
Solu-Medrol 1000 mg/15,6 ml Pó e solvente para solução injetável (frasco para injetáveis) contém 151,2 mg de álcool benzílico em cada 16 ml de solvente, equivalente a 9,45 mg/ml.
Solu-Medrol 1000 mg/15,6 ml Pó e solvente para solução injetável (frasco para injetáveis) contém 116,8 mg de sódio por frasco para injetáveis.

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, contêm: succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 2000 mg de metilprednisolona.

Excipientes com efeito conhecido
Solu-Medrol 2000 mg/31,2 ml Pó e solvente para solução injetável (frasco para injetáveis) contém 302,4 mg de álcool benzílico em cada 32 ml de solvente, equivalente a 9,45 mg/ml.
Solu-Medrol 2000 mg/31,2 ml Pó e solvente para solução injetável (frasco para injetáveis) contém 223,6 mg de sódio por frasco para injetáveis.

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 medicamentos 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 medicamentos 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 idiopática juvenil (determinados casos podem requerer terapêutica de manutenção de baixa dosagem);
- Bursites agudas e subagudas;
- Epicondilites;
- Tenossinovites agudas não específicas;
- Artrite gotosa aguda;
- Artrite psoriática;
- Espondilite anquilosante.

3. Doenças do colagénio e doenças por imunocomplexos
Durante uma exacerbação ou como terapêutica de manutenção em casos selecionados de:
- Lúpus eritematoso sistémico (e nefrite lúpica);
- 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 bolhosa herpetiforme;
- Dermatite seborreica grave;
- Micose fungoide.

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;
- Reações de hipersensibilidade a medicamentos;
- Reações urticariformes pós-transfusionais;
- Edema laríngeo agudo não infecioso (epinefrina é o fármaco de primeira linha).

6. Doenças oftalmológicas
Solu-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 difusas posteriores, nevrites óticas, oftalmia simpática, inflamação do segmento anterior, conjuntivites alérgicas, úlceras alérgicas marginais da córnea e queratites.

7. Doenças gastrointestinais
Para gestão dos períodos críticos da doença na:
- Colite ulcerosa
- Enterite regional.

8. Doenças respiratórias
Solu-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);
- Pneumonite por aspiração.

Pneumonia por Pneumocystis jiroveci
O Solu-Medrol é benéfico como adjuvante no tratamento de doentes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) com pneumonia moderada a grave causada por Pneumocystis jiroveci desde que administrado durante as primeiras 72 horas que se seguem à instituição do tratamento antipneumocistose.

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.
- Hipercalcemia associada ao cancro;
- Cancro Terminal: para melhorar a qualidade de vida dos doentes com cancro terminal:
- Prevenção de náuseas e vómitos 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 subaracnoídeo ou ameaça de bloqueio, quando usado concomitantemente com quimioterapia antituberculosa.
- Triquinose com envolvimento neurológico ou do miocárdio.
- Transplantação de órgãos.
- Prevenção de náuseas e vómitos associados à quimioterapia de neoplasias.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Os ajustes de dose são variáveis e têm de ser individualizados, tendo em consideração a doença a tratar, a sua gravidade e a resposta do doente ao longo de toda a duração do tratamento. Uma decisão risco/benefício deve ser feita em cada caso individual e de forma contínua.

Deve ser utilizada a menor dose possível de corticosteroide para controlar a condição sob tratamento por um período mínimo. A dose de manutenção adequada deve ser determinada

pela diminuição da dose inicial do medicamento, em pequenas quantidades e em intervalos de tempo apropriados, até que seja encontrada a dose mais baixa que manterá uma resposta clínica adequada.

Se após terapêutica de longo prazo, o medicamento tiver de ser interrompido, é necessário que seja interrompido gradualmente e não de forma abrupta (ver secção 4.4).

Após o período inicial de emergência, deve considerar-se uso de uma preparação injetável de ação mais longa ou uma preparação oral.

Como adjuvante terapêutico em situações de risco de vida, administrar 30 mg/Kg de succinato sódico de metilprednisolona IV durante um período mínimo de 30 minutos. Esta dose pode ser repetida a cada 4 a 6 horas, até 48 horas.

A administração intermitente IV de 250 mg/dia ou mais, por alguns dias (normalmente ≤ 5 dias), pode ser adequada em fases de exacerbação e situações que não respondem a uma terapêutica convencional, tais como: doenças reumáticas; lúpus eritematoso sistémico; estados edematosos, tais como, glomerulonefrite ou nefrite lúpica. Na esclerose múltipla, em situações que não respondem a uma terapêutica convencional (ou nas fases de exacerbação), a administração intermitente de 500 mg/dia ou 1000 mg/dia, durante 3 dias ou 5 dias, durante pelo menos 30 minutos.

Na terapêutica adjuvante de outras patologias, a dose inicial varia de 10 a 500 mg IV, 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 IV durante um período mínimo de 5 minutos e doses superiores devem ser administradas durante pelo menos 30 minutos. Doses subsequentes devem ser administradas por via IV ou IM, com intervalos ditados pela resposta dos doentes e pela sua situação clínica.

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

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.

NOTA: Algumas das formulações de succinato sódico de metilprednisolona contêm álcool benzílico (ver secção 4.4, Utilização em crianças).

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.
- para administração por via epidural.

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 infeção. A utilização de corticosteroides simples ou em associação com outros agentes imunossupressores que afetam a imunidade celular, humoral ou a função dos neutrófilos, pode estar associada ao aparecimento de infeções patogénicas, incluindo infeções de origem vírica, 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 em terapêutica com medicamentos 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 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.

A função dos corticosteroides no choque séptico tem sido controversa, com estudos iniciais a demonstrar tanto efeitos benéficos como prejudiciais. Mais recentemente, foi

sugerido que os corticosteroides suplementares são benéficos em doentes em choque séptico estabelecido que apresentem insuficiência suprarrenal. No entanto, não se recomenda o seu uso em rotina no choque séptico. Uma revisão sistemática da utilização de corticosteroides em altas doses, por um curto período de tempo, não suporta a sua utilização. No entanto, meta-análises e uma revisão sugerem que administrações mais prolongadas (5-11 dias) de baixas doses de corticosteroides podem reduzir a mortalidade.

Efeitos no Sistema imunitário

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

Efeitos endócrinos

Em doentes sob terapêutica corticosteroide sujeitos a stress fora do comum, é indicado um aumento da dosagem de corticosteroides de ação rápida antes, durante e depois da situação de stress.
Doses farmacológicas de corticosteroides administradas por longos períodos de tempo podem resultar em supressão hipotalâmica-pituitária-suprarrenal (insuficiência adrenocortical secundária). O grau e duração da insuficiência adrenocortical produzida 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 a descontinuação da terapêutica; portanto, em qualquer situação de stress que ocorra durante este período, a hormonoterapia deve ser reinstituída.

Pode também ocorrer uma “síndrome de descontinuação” de esteroides, aparentemente não relacionada com insuficiência suprarrenal, após a interrupção abrupta dos glucocorticoides. Esta síndrome inclui sintomas como: anorexia, náusea, 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.

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 costicosteroides 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 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.

Efeitos no Sistema Nervoso

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com distúrbios convulsivos.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com miastenia gravis (ver também a informação sobre miopatia na secção "Efeitos musculoesqueléticos", em baixo).

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

Foram notificados acontecimentos graves associados às vias de administração intratecal/epidural (ver secção 4.8).

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

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

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

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

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.

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

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

Efeitos hepatobiliares

A administração intravenosa intermitente cíclica da metilprednisolona (geralmente numa dose inicial ≥ 1 g/dia) pode provocar lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite

aguda ou aumento das enzimas hepáticas. Foram notificados casos raros de hepatotoxicidade. O tempo até ao seu aparecimento pode ser várias semanas ou superior. Na maioria dos casos notificados foi observada a resolução dos acontecimentos adversos após a descontinuação do tratamento. Deste modo, é necessária uma monitorização apropriada.

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

Efeitos musculosqueléticos

Foi notificada miopatia aguda com o uso de altas doses de corticosteroides, mais comum em doentes com perturbações da transmissão neuromuscular (por ex., miastenia gravis), ou em doentes a receber terapêutica concomitante com anticolinérgicos, tais como medicamentos 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 cinase. A melhoria clínica ou recuperação após interrupção dos corticosteroides poderá demorar entre semanas a anos.
A osteoporose é um efeito secundário comum, mas pouco frequentemente identificado em associação à terapêutica a longo prazo de 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 esclerodérmicas renais 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 com succinato sódico de metilprednisolona.

Outras advertências e precauções

Em virtude das reações associadas aos glucocorticoides dependerem da dose e duração do tratamento, deve 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 em associação 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

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

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

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

Deve vigiar-se cuidadosamente o crescimento e desenvolvimento de lactentes e crianças 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.

Pode desenvolver-se cardiomiopatia hipertrófica após a administração de metilprednisolona a bebés prematuros e, por conseguinte, deve ser efetuada uma avaliação diagnóstica apropriada e a monitorização da função e estrutura cardíacas.

Informação sobre os excipientes

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

Sódio
Solu-Medrol 40 mg/1 ml Pó e solvente para solução injetável (Act-o-vial) contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio.

Solu-Medrol 125 mg/2 ml Pó e solvente para solução injetável (Act-o-vial) contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio.

Solu-Medrol 500 mg/7,8 ml Pó e solvente para solução injetável (frasco para injetável) contém 58.3 mg de sódio por frasco para injetável, equivalente a 2,92% da máxima ingestão diária recomendada (IDR) pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Cada 1 ml de solvente contém 9,45 mg de álcool benzílico, equivalente a 9,45 mg/ml.

Solu-Medrol 1000 mg/15,6 ml Pó e solvente para solução injetável (frasco para injetável) contém 116,8 mg de sódio por frasco para injetável, equivalente a 5,84% da máxima ingestão diária recomendada (IDR) pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Cada 1 ml de solvente contém 9,45 mg de álcool benzílico, equivalente a 9,45 mg/ml.

Solu-Medrol 2000 mg/31,2 ml Pó e solvente para solução injetável (frasco para injetável) contém 223,6 mg de sódio por frasco para injetável, equivalente a 11,68% da máxima ingestão diária recomendada (IDR) pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Cada 1 ml de solvente contém 9,45 mg de álcool benzílico, equivalente a 9,45 mg/ml.

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 corticosteroides endógenos e sintéticos. Muitos outros compostos são igualmente substratos da CYP3A4, alguns dos quais (assim como outros medicamentos) demonstraram modificar o metabolismo dos glucocorticoides por indução (regulação positiva) ou inibição da enzima CYP3A4. Inibidores da CYP3A4 – medicamentos que inibem a atividade CYP3A4 geralmente diminuem a depuração hepática e aumentam a concentração plasmática dos medicamentos que são substratos da CYP3A4, tal como a metilprednisolona. Na presença de um inibidor da CYP3A4, a dose de metilprednisolona pode ter que ser ajustada de modo a evitar toxicidade pelo esteroide.

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 não mediados por 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 importantes de medicamentos ou substâncias com a metilprednisolona

Tipo ou Classe de Fármaco - Fármaco ou Substância	Interação/Efeito
Antibacteriano - Isoniazida	Inibidor da CYP3A4. A metilprednisolona pode também aumentar a taxa de acetilação e a eliminação 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 manterem-se 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. 1 - Foi notificada uma miopatia aguda com o uso concomitante de altas doses de corticosteroides e anticolinérgicos, tais como medicamentos bloqueadores neuromusculares (para informações adicionais ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, Musculoesquelético). 2 - 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.
Inibidores da colinesterase	Os esteroides podem reduzir os efeitos dos inibidores da colinesterase na miastenia grave.
Antidiabéticos	Dado que os corticosteroides podem aumentar as concentrações sanguíneas da glucose, podem ser necessários ajustes de dose dos medicamentos antidiabéticos
Antieméticos - Aprepitant - Fosaprepitant	Inibidores (e substratos) da CYP3A4
Antifúngicos - Itraconazol - Cetoconazol	Inibidores (e substratos) da CYP3A4
Antivíricos - VIH-Inibidores da protéase	Inibidores (e substratos) da CYP3A4 1 - Os inibidores da protéase, tais como indinavir e ritonavir, podem aumentar as concentrações plasmáticas dos corticosteroides. 2 - Os corticosteroides podem induzir o metabolismo dos inibidores da protéase do VIH, resultando em concentrações plasmáticas reduzidas.

Potenciador farmacocinético - Cobicistate	Inibidor da CYP3A4
Inibidores da aromatase - Aminoglutetimida	A supressão suprarrenal induzida pela aminoglutetimida pode exacerbar alterações endócrinas provocadas pelo tratamento prolongado com glucocorticoides
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 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 medicamentos. 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.
Imunossupressores - Ciclofosfamida - Tacrolímus	Substratos da CYP3A4
Antibacterianos macrólidos - Claritromicina - Eritromicina	Inibidores (e substratos) da CYP3A4
Antibacterianos macrólidos - Troleandomicina	Inibidor da CYP3A4
AINE - 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, o que pode conduzir a uma diminuição da concentração sérica de salicilatos. A descontinuação do tratamento com metilprednisolona pode levar a um aumento da concentração sérica de salicilatos, o que pode conduzir a um risco aumentado de toxicidade por salicilatos.
Agentes depletores de potássio	Quando os corticosteroides são administrados concomitantemente com agentes depletores de potássio (isto é, diuréticos), 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 anfotericina B, xantinas ou agonistas beta2.

Incompatibilidades
De modo a evitar problemas de compatibilidade e estabilidade, recomenda-se que o succinato sódico de metilprednisolona seja administrado separadamente de outras substâncias administradas por via intravenosa. Substâncias fisicamente incompatíveis em solução com succinato sódico de metilprednisolona incluem, mas não são limitadas a: 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

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 barreira placentária. Um estudo retrospetivo constatou uma incidência aumentada de baixo peso à nascença em bebés 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 bebés de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez, devem ser cuidadosamente observados e avaliados a fim de se diagnosticarem sinais de insuficiência suprarrenal, embora a insuficiência suprarrenal neonatal aparente ser rara em lactentes que foram expostos a corticosteroides no útero.

Não existem efeitos conhecidos dos corticosteroides no trabalho de parto e 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.
Este medicamento só deve ser utilizado durante o aleitamento após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco para a mãe e recém-nascido.

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

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

As seguintes reações adversas foram comunicadas com as seguintes vias de administração contraindicadas - intratecal/epidural: aracnoidite, distúrbio gastrointestinal funcional/disfunção da bexiga, cefaleia, meningite, paraparesia/paraplegia, convulsões, perturbações sensoriais.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas estão listadas por frequência, usando as seguintes categorias: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1000 a <1/100); raros (≥1/10 000 a <1/1000); muito raros (<1/10 000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes sistemas de órgão (MedDRA)	Frequência	Efeitos Indesejáveis
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção
	Desconhecido	Infeção oportunista, peritonite*
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecido	Leucocitose
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Hipersensibilidade ao medicamento (reação anafilática e reação anafilactoide)
Doenças endócrinas	Frequentes	Cushingoide
	Desconhecido	Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, síndrome de abstinência de esteroides
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Retenção de sódio, retenção de fluidos
	Desconhecido	Acidose metabólica, diminuição da tolerância à glucose, alcalose hipocalémica, dislipidemia, aumento da necessidade de insulina (ou agentes hipoglicemiantes orais em diabéticos), aumento do apetite (que pode levar a um aumento de peso), lipomatose, lipomatose epidural

Classes sistemas de órgão (MedDRA)	Frequência	Efeitos Indesejáveis
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
	Desconhecido	Perturbações afetivas (incluindo labilidade emotiva, dependência de fármaco, ideação suicida), perturbação psicótica (incluindo mania, delírio, alucinação e esquizofrenia [agravamento]), estado confusional, perturbações mentais, ansiedade, alteração de personalidade, oscilações do humor, comportamento anormal, insónia, 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, coriorretinopatia, visão turva (ver secção 4.4)
Afeções do ouvido e do labirinto	Desconhecido	Vertigens
Cardiopatias	Desconhecido	Insuficiência cardíaca congestiva (em doentes suscetíveis), arritmia
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão
	Desconhecido	Trombose, hipotensão, 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	Hemorragia gástrica, perfuração intestinal, pancreatite, esofagite ulcerosa, esofagite, dor abdominal, distensão abdominal, diarreia, dispepsia, náusea
Afeções hepatobiliares	Desconhecido	Hepatite, aumento das enzimas hepáticas

Classes sistemas de órgão (MedDRA)	Frequência	Efeitos Indesejáveis
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Equimose, atrofia cutânea, acne
	Desconhecido	Angioedema, petéquias, estrias na pele, hipopigmentação cutânea, hirsutismo, erupção cutânea, eritema, prurido, urticária, hiper-hidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Retardamento do crescimento, 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	Edema periférico, 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, ureia no sangue aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Desconhecido	Rutura de tendão (em particular, do tendão de Aquiles), fratura de compressão da coluna vertebral

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

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

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

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

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

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 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 medicamentos 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.

O succinato sódico de metilprednisolona foi estudado na lesão aguda da medula em dois estudos aleatorizados, com dupla ocultação e comparativos: "National Acute Spinal Cord Injury Studies" (NASCIS 2 e 3). O efeito da dose elevada de succinato sódico de metilprednisolona, administrada inicialmente numa dose em bólus de 30 mg/kg via IV por 15 minutos, seguida, 45 minutos mais tarde, por uma infusão contínua de 5,4 mg/kg/hora por 24 horas, foi significativo na recuperação neurológica quando administrado a doentes até 8 horas após a lesão (NASCIS 2) e a recuperação motora foi maior para os doentes que iniciaram entre 3 e até 8 horas após a lesão e que foram tratados com o mesmo regime por 48 horas (NASCIS 3).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção
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.

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

Biotransformação
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 medicamentosas baseadas no metabolismo mediado pela CYP3A4, ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

A metilprednisolona, tal como muitos substratos de CYP3A4, pode também ser um substrato da glicoproteína-p, proteína de transporte da família ABC- ATP binding cassete, 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 sua eliminação total é de aproximadamente 5 a 6 ml/min/Kg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As toxicidades observadas nos estudos de dose repetida realizados com a metilprednisolona foram consistentes com os efeitos que se espera 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

Pó para solução injetável

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

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(E1519)

6.2 Incompatibilidades

A compatibilidade das soluções de succinato sódico de metilprednisolona com outros medicamentos 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

<u>Solu-Medrol 40 mg/1 ml (act-o-vial)</u>
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 2ºC - 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 2ºC - 8°C. Deve ser utilizada no prazo de 3 horas se conservada a 20ºC – 25ºC.

<u>Solu-Medrol 125 mg/2 ml (act-o-vial)</u>
Embalagem fechada: 2 anos
Após reconstituição: o medicamento deve ser conservado a temperatura inferior a 25ºC, por um período máximo de 12 horas.

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

Embalagem fechada: 5 anos
Após reconstituição: o medicamento deve ser conservado a temperatura inferior a 25ºC, 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 ºC.

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 20ºC e 25ºC ou no prazo de 24 horas se conservadas entre 2ºC e 8ºC.
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 da última renovação: 23 de junho de 2023

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 da última renovação: 23 de junho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2024