



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Succinato sódico de metilprednisolona
Fecha de CDS que reemplaza: 15 de Octubre de 2020
Fecha Efectiva: 15 de Abril 2021
Versión CDS: 22.0

1. NOMBRE(S) DEL PRODUCTO.

SOLU-MEDROL ®.

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Ingrediente activo: succinato sódico de metilprednisolona.

Succinato sódico de metilprednisolona está disponible para administración intravenosa o intramuscular como:

Sistema Act-O-Vial System (vial de dosis única).

40 mg/ml que contiene succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 40 mg de metilprednisolona.

500 mg/4 ml que contiene succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 500 mg de metilprednisolona.

3. FORMA FARMACÉUTICA.

Polvo estéril inyectable.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS.

4.1 Indicaciones Terapéuticas.

Tratamiento corticoide.

4.2 Posología y Método de Administración.

El succinato sódico de la metilprednisolona puede administrarse mediante inyección o infusión intravenosa (IV) o mediante inyección intramuscular (IM). El método preferido para uso inicial en urgencias es la inyección IV. La posología puede reducirse en lactantes y niños, sin embargo, esta deberá seleccionarse con base en la gravedad de la afección y la respuesta del paciente y no en función de la edad o peso del paciente. La dosificación pediátrica no deberá ser inferior a 0,5 mg/kg cada 24 horas.

Los requisitos de dosis son variables y deben individualizarse en función de la enfermedad en tratamiento, su gravedad y la respuesta del paciente durante todo el tratamiento. Se debe tomar una decisión de riesgo/beneficio en cada caso individual de manera continua.

Se debe usar la dosis más baja posible de corticosteroides para controlar la afección bajo tratamiento durante el mínimo periodo. La dosis de mantenimiento adecuada debe determinarse disminuyendo la dosis inicial del medicamento en pequeñas reducciones a intervalos de tiempo apropiados hasta alcanzar la dosis más baja, que mantendrá una respuesta clínica adecuada.

Si después de un tratamiento prolongado el medicamento se va a suspender, este debe retirarse gradualmente en lugar de abruptamente (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso).

Después del período de emergencia inicial, se debe considerar el empleo de una preparación inyectable de acción más prolongada o una preparación oral.

Como terapia complementaria en enfermedades potencialmente mortales, administrar 30 mg/kg IV durante un período de al menos 30 minutos. La dosis puede repetirse cada 4 a 6 horas hasta por 48 horas.

Los pulsos de metilprednisolona IV, que consisten en la administración de 250 mg/día o más durante unos días (generalmente ≤ 5 días) pueden ser adecuados durante episodios de exacerbación o afecciones que no responden a la terapia estándar, tales como: trastornos reumáticos, lupus eritematoso sistémico, estados edematosos, tales como glomerulonefritis o nefritis lúpica. En esclerosis múltiple que no responde a la terapia estándar (o durante episodios de exacerbación), administrar pulsos de 500 o 1000 mg/día durante 3 o 5 días durante 30 minutos.

Como terapia adyuvante en otras condiciones, la dosis inicial variará de 10 a 500 mg IV, dependiendo de la condición clínica. Es posible que se requieran dosis mayores para el tratamiento a corto plazo de afecciones graves y agudas. Las dosis iniciales de hasta 250 mg deben administrarse por vía intravenosa durante un período de al menos 5 minutos, mientras que las dosis mayores deben administrarse durante al menos 30 minutos. Las dosis posteriores pueden administrarse por vía intravenosa o intramuscular a intervalos determinados por la respuesta y el estado clínico del paciente.

Para evitar problemas de compatibilidad y estabilidad, se recomienda administrar por separado el succinato sódico de la metilprednisolona de otros medicamentos, siempre que sea posible, ya sea a manera de inyección IV en bolo (push), cámara de medicación IV, mediante una solución "piggy-back" IV o mediante una bomba de infusión. (Vea sección Instrucciones de Manipulación).

4.3 Contraindicaciones.

- En pacientes con infecciones fúngicas sistémicas.
- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o cualquier componente de la formulación.
NOTA: Lo siguiente solo es aplicable si la presentación de 40 mg de succinato sódico de metilprednisolona incluye lactosa monohidrato:
- Succinato sódico de metilprednisolona en la presentación de 40 mg incluye lactosa monohidrato producida a partir de la leche de vaca. Por lo tanto esta presentación está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a la leche de

vaca o a sus componentes, u a otros productos lácteos, ya que pueden contener trazas de ingredientes lácteos.

- Administración intratecal y epidural.
- La administración de vacunas de virus vivos o atenuados está contraindicada en pacientes recibiendo dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso.

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa, a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

Efectos inmunosupresores/Aumento de susceptibilidad a las infecciones

Los corticoesteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su empleo. Puede reducirse la resistencia corporal y la capacidad para localizar la infección con el uso de corticoesteroides. Las infecciones con cualquier patógeno, incluidas las infecciones virales, bacterianas, micóticas, protozoarias o helmínticas, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociadas con el empleo de corticoesteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, inmunidad humoral, o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser graves y, en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticoesteroides, se incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

Las personas que están bajo tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario son más susceptibles a infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más grave o incluso mortal en niños o adultos no inmunizados bajo tratamiento con corticoesteroides.

La administración de vacunas de virus vivos o atenuados está contraindicada en pacientes que reciban dosis inmunosupresoras de corticoesteroides. Pueden usarse vacunas de virus muertos o inactivados en pacientes que reciban dosis inmunosupresoras de corticoesteroides; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede ser reducida. Pueden efectuarse procedimientos de inmunización prescritos en pacientes que reciban dosis no inmunosupresoras de corticoesteroides.

La administración de corticoesteroides en tuberculosis activa deberá restringirse a aquellos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticoesteroide se administre para el manejo de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado.

En caso que los corticoesteroides estén indicados en pacientes con tuberculosis latente o con reactividad a la tuberculina, será necesaria una estrecha vigilancia en la medida en que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante el tratamiento prolongado con corticoesteroides, estos pacientes deben recibir quimioprofilaxis.

Se ha informado sarcoma de Kaposi en pacientes que reciben tratamiento con corticoesteroides. La interrupción de los corticoesteroides puede conllevar a la remisión clínica.

El papel de los corticoesteroides en el choque séptico ha sido controvertido, los estudios iniciales informaron efectos tanto benéficos como perjudiciales. Más recientemente se ha sugerido que los corticoesteroides suplementarios son beneficiosos en pacientes con choque séptico confirmado, que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, su utilización rutinaria en el choque séptico no se recomienda. Una revisión sistemática de corticoesteroides en tratamientos cortos con altas dosis no respalda su utilización. Sin embargo, los metanálisis y una revisión de tratamientos más prolongados (5 a 11 días) con dosis bajas de corticoesteroides indican que pueden reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de vasopresores.

Efectos en el sistema inmune.

Pueden presentarse reacciones alérgicas. Debido a que han ocurrido casos raros de reacciones en la piel y reacciones anafilácticas/anafilactoides en pacientes bajo tratamiento con corticoesteroides, deben tomarse las medidas de precaución apropiadas antes de su administración, especialmente cuando el paciente posea antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

NOTA: El siguiente párrafo sólo se aplica a succinato sódico de metilprednisolona 40 mg que incluye lactosa monohidrato:

Aquellos pacientes a quienes se administran la presentación de SOLU MEDROL® 40 mg durante el tratamiento de afecciones alérgicas agudas y donde estos síntomas empeoran o se producen nuevos síntomas alérgicos, se debe tener en cuenta el potencial de reacciones de hipersensibilidad a los ingredientes de leche de vaca (ver sección 4.3 Contraindicaciones). Si fuera apropiado, se debe dejar de administrar SOLU MEDROL® 40 mg y la afección del paciente se debe tratar según corresponda. Se debe considerar tratamientos alternativos, incluso administrar formulaciones con corticosteroides sin contenido de ingredientes derivados de la leche de vaca para el tratamiento de alergias agudas, según corresponda.

Efectos endocrinos.

Está indicado el aumento en la dosis de corticoesteroides de rápida acción antes, durante y después de una situación estresante en pacientes bajo tratamiento con corticoesteroides sujetos a estrés no habitual.

Las dosis farmacológicas de corticoesteroides administrados durante periodos prolongados pueden conllevar a supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) (insuficiencia adrenocortical secundaria). El grado y duración de la insuficiencia adrenocortical producida es variable entre los pacientes y depende de la dosis, frecuencia, tiempo de administración y duración del tratamiento con glucocorticoides. Este efecto puede minimizarse mediante la utilización de tratamiento día por medio.

Además, puede presentarse insuficiencia suprarrenal aguda que conlleva a un resultado fatal si los glucocorticoides se interrumpen abruptamente.

La insuficiencia corticosuprarrenal secundaria inducida por medicamentos puede minimizarse mediante reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la interrupción del tratamiento; por lo tanto, en cualquier situación de estrés que ocurra durante dicho periodo, el tratamiento hormonal deberá reinstituirse.

Después de la interrupción abrupta de los glucocorticoides puede ocurrir “síndrome de abstinencia” de esteroides, aparentemente no relacionado con insuficiencia cortico suprarrenal. Este síndrome incluye síntomas como: anorexia, náuseas, vómitos, letargia, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso o hipotensión. Estos efectos se consideran

debidos a los cambios repentinos en la concentración de los glucocorticoides más que a bajos niveles de corticoesteroides.

Debido a que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, los glucocorticoides deben evitarse en pacientes con enfermedad de Cushing.

Existe un aumento del efecto de los corticoesteroides en los pacientes con hipotiroidismo.

Metabolismo y nutrición.

Los corticoesteroides, incluida la metilprednisolona, pueden aumentar la glucosa sanguínea, empeorar la diabetes preexistente y predisponer la aparición de diabetes mellitus en las personas bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides.

Efectos psiquiátricos.

Pueden aparecer trastornos psíquicos cuando los corticoesteroides se utilizan, los cuales varían entre euforia, insomnio, cambios bruscos del humor, cambios de personalidad y depresión grave hasta francas manifestaciones psicóticas . Además, los corticoesteroides pueden agravar la inestabilidad emocional existente o las tendencias psicóticas.

Pueden ocurrir reacciones adversas psiquiátricas potencialmente graves con esteroides sistémicos. Los síntomas típicamente aparecen dentro de días o semanas de iniciado el tratamiento. La mayoría de las reacciones ceden después de reducción o interrupción de la dosis, aunque el tratamiento específico puede ser necesario. Efectos psicológicos se han informado con la supresión de los corticoesteroides, se desconoce la frecuencia. Se deberá alentar a los pacientes/cuidadores para buscar atención médica si los síntomas físicos se desarrollan en el paciente, especialmente si se deprime el humor o se sospecha de ideas suicidas. Los pacientes/cuidadores deben estar alerta sobre posibles alteraciones psiquiátricas que puedan ocurrir ya sea durante o inmediatamente después de la reducción/interrupción de la dosis de esteroides sistémicos.

Efectos sobre el sistema nervioso.

Los corticoesteroides deben utilizarse con precaución en los pacientes con trastornos convulsivos.

Los corticoesteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con miastenia grave. (Vea también el ítem miopatía en la sección Efectos musculoesqueléticos).

Aunque los ensayos clínicos controlados han evidenciado que los corticoesteroides son efectivos para acelerar la resolución de exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, no evidencian que estos puedan afectar el resultado final o transcurso natural de la enfermedad. Los estudios sí demuestran que las dosis relativamente altas de corticoesteroides son necesarias para lograr un efecto importante.

Se han informado eventos médicos graves asociados con la vía de administración intratecal/epidural (vea sección 4.8 Eventos Adversos).

Se han presentado informes de lipomatosis epidural en pacientes bajo corticoesteroides, usualmente con administración de dosis altas a largo plazo.

Efectos oculares.

Los corticoesteroides deben administrarse cuidadosamente a pacientes con herpes simplex ocular debido a la posibilidad de perforación corneana.

La administración prolongada de corticoesteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos o aumento de la presión intraocular, que pueden conllevar a glaucoma con posible daño de los nervios ópticos. El establecimiento de infecciones fúngicas y virales secundarias de los ojos pueden también ocurrir en pacientes que reciben glucocorticoides.

El tratamiento con corticoesteroides se ha asociado a coriorretinopatía serosa central, que puede ocasionar desprendimiento retiniano.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar a un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

Efectos cardíacos.

Los efectos adversos de los glucocorticoides sobre el sistema cardiovascular, como por ejemplo dislipidemia e hipotensión, pueden predisponer a los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares existentes a efectos cardiovasculares adicionales, si se administran dosis altas y tratamientos prolongados. De acuerdo con esto, deben administrarse cuidadosamente los corticoesteroides en dichos pacientes y deberá prestarse atención al aumento del riesgo y deberá realizarse, si es necesario, monitoreo cardíaco adicional. Las dosis bajas y el tratamiento día por medio pueden reducir la incidencia de complicaciones en el tratamiento con corticoesteroides.

Existen informes de arritmias cardíacas, o colapso circulatorio, o paro cardíaco luego de la administración rápida de dosis intravenosas grandes del succinato sódico de metilprednisolona (más de 0,5 g administrados en el transcurso de un período menor a 10 minutos). Se ha informado bradicardia durante o después de la administración de dosis altas del succinato sódico de metilprednisolona, la cual puede estar relacionada con la velocidad o el tiempo empleado para la infusión.

Los corticoesteroides sistémicos deben administrarse con precaución y solamente si son estrictamente necesarios en caso de que exista insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos vasculares.

Se han reportado trombosis, incluyendo tromboembolismo venoso, que puede ocurrir con los corticoesteroides. Como resultado los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen o pueden estar predispuestos a sufrir trastornos tromboembólicos.

Los esteroides deben administrarse con precaución a pacientes con hipertensión.

Efectos gastrointestinales.

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe acuerdo universal sobre si los corticoesteroides por sí mismos son responsables de úlceras pépticas encontradas durante el tratamiento; sin embargo, el tratamiento con glucocorticoides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica de modo que la perforación o hemorragia pueda ocurrir sin dolor significativo. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales, como perforación, obstrucción o pancreatitis. En combinación con AINE, existe un aumento del riesgo de presentar úlceras gastrointestinales.

Los corticoesteroides deben administrarse con cautela en pacientes con colitis ulcerativa no

específica, principalmente cuando exista la probabilidad de perforación inminente, abscesos u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, o úlcera péptica activa o latente.

Efectos hepatobiliares.

Las dosis elevadas de metilprednisolona intravenosa pueden producir lesión hepática inducida por drogas o aumento de las enzimas hepáticas.

Lesiones hepáticas iatrogénicas, incluyendo hepatitis aguda, pueden ser ocasionadas por la administración cíclica de metilprednisolona vía IV (generalmente en dosis de 1 g / día). El período de inicio de la hepatitis aguda puede ser de varias semanas o más. Se ha observado resolución de este evento adverso después de la interrupción del tratamiento.

Los pacientes expuestos a dosis altas de metilprednisolona intravenosa deben ser monitorizados cuidadosamente durante todo el tratamiento para detectar signos y síntomas tempranos que puedan sugerir hepatotoxicidad, pues en la mayoría de los casos la suspensión del fármaco es suficiente para la resolución del cuadro clínico.

Efectos musculoesqueléticos.

Se ha descrito una miopatía aguda con la administración de dosis altas de corticoesteroides, con alta frecuencia en pacientes con desórdenes en la transmisión neuromuscular (p-ej., miastenia gravis), o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticolinérgicos, como bloqueadores neuromusculares (v.g., pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede involucrar los músculos oculares y respiratorios, y puede conducir a cuadriparesias. Pueden ocurrir elevaciones en los niveles de creatinquinasa. La mejoría clínica o la recuperación después de la suspensión de los corticoesteroides pueden tardar desde semanas hasta años.

La osteoporosis es un efecto adverso común pero poco reconocido, frecuentemente asociado con la administración prolongada de dosis altas de glucocorticoides.

En adultos mayores debe considerarse el riesgo de osteoporosis y osteonecrosis (ver Sección 4.8 Efectos indeseables).

Trastornos renales y urinarios.

Se debe tener precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido a que se ha observado un aumento en la incidencia de crisis renal esclerodérmica con el uso de corticoides, incluyendo metilprednisolona.

Los corticoesteroides deben administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Investigaciones.

Dosis medias y altas de hidrocortisona o cortisona pueden producir elevación de la tensión arterial, y retención de agua y sodio y aumentar la eliminación de potasio. Estos efectos son menos probables con los derivados sintéticos excepto cuando se utilizan en dosis altas. La restricción de sodio en la dieta y la suplementación de potasio pueden ser necesarias. Todos los corticoesteroides aumentan la eliminación de calcio.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.

Los corticosteroides sistémicos no están indicados, y por lo tanto no debe administrarse para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas, un estudio multicéntrico reveló un aumento en la mortalidad a 2 semanas y 6 meses, después de lesión en pacientes que recibieron succinato sódico de metilprednisolona comparado con placebo. No se ha establecido una asociación causal

con el succinato sódico de metilprednisolona.

Otros.

Debido a que las complicaciones del tratamiento con los glucocorticoides dependen de la magnitud de la dosis y la duración del tratamiento, una valoración de riesgo/beneficio deberá realizarse en cada caso con relación a la dosis y duración del tratamiento y si debe suministrarse diariamente o día por medio.

Debe administrarse la menor dosis posible de corticoesteroides para controlar la condición bajo tratamiento y cuando sea posible la reducción de la dosis deberá realizarse de manera gradual.

Se debe administrar con precaución aspirina y agentes antiinflamatorios no esteroideos si se administran junto con corticoesteroides.

Se ha informado crisis por feocromocitoma, que puede resultar mortal, después de la administración de corticoesteroides sistémicos. Los corticoesteroides se deben administrar a los pacientes con feocromocitoma, sospechado o identificado, solo después de una evaluación apropiada de los riesgos y beneficios.

Administración en niños.

El crecimiento y desarrollo de los lactantes y los niños bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides deberá controlarse cuidadosamente. El crecimiento puede retardarse en niños que reciben tratamiento con glucocorticoides prolongados, diariamente y a dosis divididas y la utilización de dicho régimen deberá restringirse a las indicaciones más urgentes. El tratamiento día por medio con glucocorticoides usualmente evita o minimiza este efecto.

Los lactantes y niños bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides están en riesgo especial de aumento de la presión intracraneal.

Altas dosis de corticoesteroides pueden producir pancreatitis en niños.

La miocardiopatía hipertrófica puede desarrollarse después de la administración de metilprednisolona a bebés prematuros, por lo tanto, se debe realizar una evaluación diagnóstica adecuada y un control de la función y estructura cardíacas.

4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.

La metilprednisolona es un sustrato de la enzima (CYP) del citocromo P450 y se metaboliza principalmente por la enzima CYP3A4. CYP3A4 es la enzima dominante de la subfamilia CYP más abundante en el hígado de los humanos adultos. Cataliza la 6 β -hidroxilación de esteroides, el paso metabólico de fase I es esencial tanto para los corticoesteroides endógenos como sintéticos. Muchos otros compuestos son también sustratos de CYP3A4, algunos de los cuales (así como otros medicamentos) han demostrado alterar el mecanismo de los glucocorticoides (regulación ascendente) o inhibición de la enzima CYP3A4.

INHIBIDORES DE CYP3A4: medicamentos que inhiben la actividad de CYP3A4 generalmente disminuyen la depuración hepática y aumentan las concentraciones plasmáticas de los medicamentos sustratos de CYP3A4, como por ejemplo metilprednisolona. En presencia de un inhibidor de CYP3A4, la dosis de metilprednisolona puede necesitar ser titulada para evitar toxicidad de esteroides.

INDUCTORES DE CYP3A4: medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4 generalmente aumentan la depuración hepática, resultando en disminución de las concentraciones plasmáticas

de los medicamentos que son sustratos de CYP3A4. La coadministración puede requerir un aumento en la dosis de metilprednisolona para lograr el resultado deseado.

SUSTRATOS DE CYP3A4: en presencia de otro sustrato de CYP3A4, la depuración hepática de metilprednisolona puede verse afectada, con requerimiento de ajustes de las dosis. Es posible que los eventos adversos asociados con la administración del medicamento sean más probables con la coadministración.

EFFECTOS NO MEDIADOS POR CYP3A4: otras interacciones y efectos que ocurren con metilprednisolona se describen en la Tabla 1.

La Tabla 1 proporciona una lista de descripciones de las interacciones o efectos farmacológicos más comunes o clínicamente más importantes con metilprednisolona.

Tabla 1. Interacciones/efectos farmacológicos o con sustancias importantes con metilprednisolona.

Clase o tipo de medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción/Efecto
Antibacteriano - ISONIAZIDA	INHIBIDOR DE CYP3A4. Existe un efecto potencial de la metilprednisolona de incrementar la tasa de acetilación y depuración de isoniazida.
Antibiótico, antituberculoso - RIFAMPICINA	INDUCTOR DE CYP3A4
Anticoagulantes (orales)	El efecto de la metilprednisolona sobre los anticoagulantes orales es variable. Existen informes de aumento y disminución del efecto de los anticoagulantes cuando se coadministran concurrentemente con corticoesteroides. Por tanto, los índices de coagulación deben controlarse para mantener los efectos anticoagulantes deseados
Anticonvulsivos - CARBAMAZEPINA	INDUCTOR y SUBSTRATO DE CYP3A4
Anticonvulsivos - FENOBARBITAL - FENITOÍNA	INDUCTORES DE CYP3A4
Anticolinérgicos -BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES	Los corticoesteroides pueden influir el efecto de los anticolinérgicos. 1) Miopatía aguda se ha informado con la utilización concomitante de altas dosis de corticoesteroides y anticolinérgicos, como bloqueadores neuromusculares. (Para información adicional ver sección 4.4 Advertencias y precauciones, Efectos musculoesqueléticos.) 2) Antagonismo de los efectos bloqueadores neuromusculares de pancuronio y vecuronio se ha informado en pacientes que toman corticoesteroides. Esta interacción puede esperarse con todos los bloqueadores neuromusculares competitivos.
Anticolinesterasa	Los esteroides pueden reducir los efectos de la anticolinesterasa en miastenia gravis.
Antidiabéticos	Debido a que los corticoesteroides pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de glucosa, pueden requerirse ajustes de las dosis de los antidiabéticos.
Antieméticos - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBIDOR y SUBSTRATO DE CYP3A4

Clase o tipo de medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción/Efecto
Antifúngicos - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	INHIBIDOR y SUBSTRATO DE CYP3A4
Antivíricos - INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH	INHIBIDORES y SUBSTRATOS DE CYP3A4 1) Los inhibidores de la proteasa como indinavir y ritonavir pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de corticoesteroides 2) Los corticoesteroides pueden inducir el metabolismo de inhibidores de la proteasa del VIH ocasionando concentraciones plasmáticas disminuidas.
Inhibidores de Aromatasa - AMINOGLUTETIMIDA	La supresión suprarrenal inducida por aminoglutetimida puede exacerbar cambios endocrinos causados por el tratamiento prolongado con glucocorticoides
Bloqueador del Canal de Calcio - DILTIAZEM	INHIBIDOR y SUBSTRATO DE CYP3A4
Anticonceptivos (orales) - ETINILESTRADIOL/ NORETINDRONA	INHIBIDOR (y SUBSTRATO) DE CYP3A4
- JUGO DE TORONJA	INHIBIDOR DE CYP3A4
Inmunosupresor - CICLOSPORINA	INHIBIDOR y SUBSTRATO DE CYP3A4 1) Inhibición mutua del metabolismo ocurre con la administración concurrente de ciclosporina y metilprednisolona que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de uno o ambos medicamentos. Por lo tanto, es posible que los efectos asociados con la administración del medicamento puedan ser más probables cuando se suministra el medicamento en coadministración 2) Se han informado convulsiones con la administración concurrente de metilprednisolona y ciclosporina.
Inmunosupresores - CICLOFOSFAMIDA - TACROLIMUS	SUBSTRATO DE CYP3A4
Macrólido antibacteriano - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	INHIBIDORES y SUBSTRATO DE CYP3A4
Macrólido antibacteriano - TROLEANDOMICINA	INHIBIDOR DE CYP3A4
AINE (medicamentos antiinflamatorios no esteroides) - ASPIRINA a altas dosis (ácido acetilsalicílico)	1) Puede existir mayor incidencia de hemorragia y úlceras gastrointestinales cuando los corticoesteroides se administran con AINE. 2) La metilprednisolona puede aumentar la depuración de la aspirina a altas dosis, lo que puede conducir a niveles reducidos de salicilato en suero. La interrupción del tratamiento con metilprednisolona puede producir aumentos en los niveles de salicilato en suero, lo que podría ocasionar un aumento en el riesgo de toxicidad por salicilato.
Agentes que disminuyen el potasio	Cuando los corticoesteroides se administran concomitantemente con agentes que disminuyen el potasio (por ejemplo diuréticos), deberá observarse de cerca a los pacientes vigilando el desarrollo de hipocalcemia. Existe también mayor riesgo de hipocalcemia con la utilización concurrente de

Clase o tipo de medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción/Efecto
	corticoesteroides con anfotericina B, xantenos o agonistas beta2.

Incompatibilidades.

Para evitar problemas de compatibilidad y estabilidad, se recomienda que el succinato sódico de metilprednisolona se administre separadamente de otros compuestos que se administran vía IV. Los medicamentos que son físicamente incompatibles en solución con succinato sódico de metilprednisolona, son entre otros: alopurinol sódico, doxapram clorhidrato, tigeciclina, diltiazem clorhidrato, gluconato de calcio, bromuro de vecuronio, bromuro de rocuronio, besilato de cisatracurio, glicopirrolato, propofol. (Para información adicional vea sección 6.2).

4.6 Embarazo y Lactancia.

Fertilidad.

Estudios en animales demostraron que los corticosteroides deterioran la fertilidad. (Vea sección 5.3 Datos Preclínicos de Seguridad).

Embarazo.

Algunos estudios realizados en animales han revelado que los corticosteroides, administrados en altas dosis en las madres pueden causar malformaciones fetales. Sin embargo, los corticosteroides no parecen causar anomalías congénitas cuando se da en mujeres embarazadas. Como no se han realizado estudios adecuados de reproducción en humanos con metilprednisolona sodio succinato, este medicamento debería consumirse durante el embarazo solo después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio para la madre y el feto.

Algunos corticosteroides atraviesan fácilmente la placenta. Un estudio retrospectivo encontró aumento en la incidencia de bajo peso al nacer en lactantes nacidos de madres que estaban recibiendo corticosteroides. En humanos, el riesgo de bajo peso al nacer parece estar vinculado con la dosis, y puede reducirse al administrar dosis más bajas de corticosteroides.

Si bien la insuficiencia suprarrenal neonatal es al parecer un evento raro en los infantes expuestos in útero a ciertos corticosteroides, aquellos infantes nacidos de madres que hayan recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deben ser cuidadosamente observados y evaluados en busca de signos de insuficiencia suprarrenal.

No se conocen los efectos de los corticosteroides sobre el trabajo de parto y el parto.

Se han observado cataratas en lactantes nacidos de madres tratadas con corticosteroides por tiempo prolongado durante el embarazo.

Lactancia.

Los corticosteroides, se excretan en la leche materna.

Los corticosteroides presentes en la leche materna pueden retrasar el crecimiento e interferir con la producción de glucocorticoides endógenos en lactantes. Este medicamento debería consumirse durante la lactancia solo después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio para la madre y el lactante.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Usar Máquinas.

No ha sido evaluado sistemáticamente el efecto de los corticoesteroides en la capacidad de manejar o usar maquinaria. Efectos indeseables, como mareo, vértigo, alteraciones visuales y fatiga pueden presentarse después del tratamiento con corticoesteroides. Si se siente afectado, el paciente no deberá conducir, ni operar máquinas.

4.8 Eventos Adversos.

Se han informado los siguientes eventos adversos con las siguientes vías de administración contraindicadas: intratecal/epidural: aracnoiditis, trastorno gastrointestinal funcional/disfunción de vejiga, dolor de cabeza, meningitis, paraparesia/paraplejia, convulsiones, alteraciones sensoriales.

Las frecuencias de los eventos adversos con las vías de administración aprobadas, se definen como: muy frecuentes ($=1/10$); frecuentes ($=1/100$, $<1/10$); poco frecuentes ($=1/1.000$, $<1/100$); raras ($=1/10.000$, $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En la mayor parte de los casos las reacciones adversas afectan principalmente al sistema endocrino y al equilibrio electrolítico. La administración de este medicamento puede producir las siguientes reacciones adversas, especialmente cuando se utiliza a dosis altas y en tratamientos prolongados:

Infecciones e infestaciones: *Frecuencia desconocida:* Infecciones oportunistas, infección, peritonitis.

Trastornos del oído y el laberinto: *Frecuencia desconocida:* vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: *Frecuencia desconocida:* Embolia pulmonar, hipo.

Trastornos hepato biliares: *Frecuencia desconocida:* Hepatitis.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: *Frecuentes:* distribución anormal de grasas, como obesidad troncal, cara de luna llena y aumento en los niveles de glucemia. Se ha comunicado diabetes por esteroides y cambios en las fracciones de lípidos séricos. También aparecen trastornos de la secreción de hormonas sexuales como amenorrea o hirsutismo. *Raras:* impotencia, inhibición o atrofia de la corteza suprarrenal y el retraso del crecimiento en niños. También se puede observar un aumento del catabolismo proteico, posiblemente acompañado de elevación de los niveles de urea. *Muy raras:* acumulación reversible de tejido graso en el canal epidural, o en la cavidad torácica (epicárdica, mediastínica). *Frecuencia no conocida:* Acidosis metabólica, retención de sodio hidrosoluble,, Tolerancia a la glucosa comprometida, aumento de apetito (lo que puede resultar en aumento de peso), lipomatosis, Retención de líquidos, alcalosis hipopotasémica, dislipidemia, aumento del requerimiento de insulina (o agentes hipoglucemiantes orales en diabéticos).

Trastornos cardiacos: *Frecuencia no conocida:* arritmias o paro cardiaco (relacionadas con terapia intravenosa intermitente a altas dosis).
Insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes susceptibles.

Trastornos vasculares: *Frecuentes:* retención de sodio y acumulación de agua en los tejidos, aumento de la excreción de potasio y posiblemente, hipopotasemia. Asimismo, puede aumentar la congestión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Frecuencia no conocida:* acontecimientos trombóticos. La tendencia a la trombocitosis y el aumento del riesgo de trombosis son otros efectos que se han notificado con la administración de metilprednisolona. Otras

reacciones adversas comunicadas son vasculitis y aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebral), hipertensión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Raras:* Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad incluyendo shock en casos raros después de la administración parenteral, especialmente en pacientes con asma bronquial o después de un trasplante renal. *Frecuencia Desconocida:* Angioedema, hirsutismo, edema de Quincke, hiperhidrosis, hipopigmentación, eritema, prurito, urticaria, cambios en la piel, como atrofia cutánea, estrías, acné, equimosis y petequias, reacciones de hipersensibilidad (p. ej. erupción cutánea).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *Frecuentes:* enlentecimiento de la cicatrización de las heridas. *Frecuencia no conocida:* leucocitosis. Al inicio del tratamiento se puede desarrollar leucocitosis, aunque suele ser de naturaleza reversible, ya que desaparece durante el mismo. Trombocitopenia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: *Frecuentes:* osteoporosis por esteroides, en casos graves con riesgo de fracturas. *Muy raras:* casos de necrosis ósea aséptica en la cabeza del fémur o del húmero, rotura de tendones (p. ej. del tendón de Aquiles), especialmente en casos de daño previo en el tendón, en pacientes con desórdenes metabólicos tales como uremia o diabetes mellitus. Pueden ocurrir alteraciones musculares, especialmente cuando Metilprednisolona se administra, a altas dosis y durante largos períodos de tiempo, con medicamentos que producen relajación del músculo. *Frecuencia desconocida:* debilidad muscular, que suele ser reversible, aunque en pacientes con miastenia gravis, podría producirse un empeoramiento reversible de la debilidad muscular que podría evolucionar a una crisis miasténica, miopatía grave por relajantes musculares no despolarizantes, fracturas patológicas, artropatía neuropática, atrofia muscular, mialgia, osteonecrosis, artralgia, retraso del crecimiento, osteoporosis.

Trastornos gastrointestinales: *Frecuencia desconocida:* Pueden presentarse perforaciones de úlceras gástricas o duodenales con p. ej. peritonitis, pancreatitis o malestar de la parte superior del abdomen. Diarrea, dispepsia, dolor abdominal, esofagitis ulcerosa, hemorragia gástrica, esofagitis, distensión abdominal, náuseas. úlceras gástricas o duodenales.

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis, enzimas hepáticas aumentadas, colestasis y daño hepatocelular que incluye insuficiencia hepática aguda. Incrementos en la alanina transaminasa (ALT, SGPT), aspartato transaminasa (AST, SGOT) y en la fosfatasa alcalina después del tratamiento con corticosteroides. Estos cambios suelen ser pequeños, no están asociados con ningún síndrome clínico y son reversibles a discontinuación. También se ha observado hepatomegalia.

Trastornos endocrinos: *Frecuencia no conocida:* crisis de feocromocitoma (efecto clase), cushingoide, hipopituitarismo, síndrome de abstinencia de esteroides.

Trastornos oculares: *Raras:* lesiones en los ojos (opacidad del cristalino, aumento de la presión intraocular). *Frecuencia no conocida:* coriorretinopatía, exoftalmos, cataratas y glaucoma.

Trastornos del sistema inmunológico: *Poco frecuentes:* disminución de las defensas del organismo e incremento del riesgo de infección. Determinadas enfermedades virales como varicela, herpes simple, o herpes zóster (durante la fase virémica) podrían agravarse, en algunas ocasiones suponiendo una amenaza para la vida. *Frecuencia no conocida:* Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides.

Trastornos del sistema nervioso: *Frecuencia no conocida:* convulsiones cerebrales, se han notificado vértigo, cefaleas e insomnio. Lipomatosis epidural, aumento de la presión intracraneal (con edema papilar hipertensión intracraneal benigna, amnesia, deterioro cognitivo), mareo, cefalea.

Trastornos psiquiátricos: *Frecuencia desconocida:* desarrollo o empeoramiento de alteraciones psiquiátricas como euforia, cambios de humor, cambios de personalidad, depresión severa o manifestación de psicosis, Trastorno afectivo (incluido estado de ánimo deprimido, labilidad del afecto, dependencia al medicamento, ideación suicida) (incluyendo manía, delirio, alucinación y esquizofrenia), trastorno mental, estado de confusión, ansiedad, cambios de humor, comportamiento anormal, insomnio, irritabilidad.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: *Frecuencia no conocida:* puede producirse atrofia tisular después de la inyección en tejido adiposo. Curación tardía, edema periférico, fatiga, malestar, reacción en el lugar de la inyección.

Si la dosis de metilprednisolona fuese reducida demasiado rápidamente después de un tratamiento prolongado, podrían producirse mialgias y artralgias, así como disnea, anorexia, náuseas y vómitos, fiebre, hipotensión, hipoglucemia, e incluso, muerte por insuficiencia adrenocortical aguda.

Trastornos de los órganos reproductivos y de la mama: Irregularidades menstruales.

Investigaciones: Aumento de la presión intraocular, disminución de la tolerancia a los carbohidratos, disminución del potasio en la sangre, aumento del calcio en la orina, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de la urea en la sangre, supresión de las reacciones a las pruebas cutáneas.

Lesión, envenenamiento y complicaciones procedimentales: Fractura de compresión espinal, ruptura del tendón

4.9 Sobredosis

No hay síndrome de sobredosificación aguda con corticoesteroides.

Los informes de toxicidad aguda o muerte después de sobredosis de corticoesteroides son raros. En caso de sobredosis ningún antídoto específico está disponible; el tratamiento es de soporte y sintomático. La metilprednisolona es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1 Propiedades Farmacodinámicas.

La metilprednisolona es un potente esteroide antiinflamatorio, tiene mayor potencia antiinflamatoria que la prednisolona y menor tendencia a inducir retención de agua y sodio.

Metilprednisolona succinato sódico tiene la misma acción metabólica y antiinflamatoria que la metilprednisolona. Cuando se administra parenteralmente y en cantidades equimolares los dos compuestos son equivalentes en actividad biológica. La potencia relativa del succinato sódico de metilprednisolona y succinato sódico de hidrocortisona como es indicado por la depresión del conteo de eosinófilos después de la administración intravenosa

es al menos de 4 a 1. Esto está de acuerdo con la potencia oral relativa de metilprednisolona e hidrocortisona.

El succinato sódico de metilprednisolona se ha investigado para la lesión aguda de la médula espinal en dos estudios comparativos nacionales aleatorizados, doble ciego, sobre lesiones agudas de la médula espinal (NASCIS 2 y 3). El efecto de dosis altas de succinato sódico de metilprednisolona administrado como bolo inicial de 30 mg/kg por vía intravenosa durante 15 minutos, seguido 45 minutos después por una infusión continua de 5,4 mg/kg/hora durante 24 horas, fue significativo en la recuperación neurológica cuando se administró a pacientes 8 horas después de la lesión (NASCIS 2) y la recuperación motora fue mayor para los pacientes que se iniciaron dentro de las 3 a 8 horas posteriores a la lesión y fueron tratados con el mismo régimen durante 48 horas (NASCIS 3).

5.2 Propiedades Farmacocinéticas.

La farmacocinética de la metilprednisolona es lineal, independiente de la vía de administración.

Absorción

Después de una dosis intramuscular de 40 mg de succinato sódico de metilprednisolona a 14 hombres adultos voluntarios sanos, la concentración pico promedio de 454 ng/ml fue alcanzada en 1 hora. A las 12 horas la concentración plasmática de metilprednisolona había descendido a 31,9 ng/ml. No se detectó metilprednisolona a las 18 horas después de la dosis. Basados en el área bajo la curva tiempo-concentración, la cantidad absorbida, de succinato sódico de metilprednisolona intramuscular es equivalente al administrado por vía intravenosa.

Los resultados de un estudio demostraron que el succinato sódico de metilprednisolona es rápida y ampliamente convertido a la porción activa metilprednisolona en forma independiente de las rutas de administración. Se encontró que los grados de absorción de la metilprednisolona libre después de administración IV e IM fueron equivalentes entre sí y significativamente mayores a aquellos que siguieron a la administración de la solución oral y las tabletas de metilprednisolona. Ya que el grado de metilprednisolona absorbida después de la administración IV e IM fue equivalente a pesar de la mayor cantidad de éster hemisuccinato que alcanza la circulación general después de la administración IV, parece que el éster es convertido en el tejido, después de la inyección IM con la posterior absorción como metilprednisolona libre.

Distribución.

La metilprednisolona se distribuye ampliamente en los tejidos, cruza la barrera sangre-cerebro y se elimina en la leche materna. La unión de la metilprednisolona a la proteína plasmática en humanos es aproximadamente del 77%.

Metabolismo.

En los humanos, la metilprednisolona se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos; los principales son 20 α -hidroximetilprednisolona y 20 β - hidroximetilprednisolona.

El metabolismo en el hígado ocurre principalmente vía CYP3A4. (Para ver la lista de interacciones medicamentosas basadas en metabolismo mediado por CYP3A4, vea sección 4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción).

La metilprednisolona, como muchos sustratos de CYP3A4, puede también ser un sustrato para la glicoproteína de la proteína transportadora del casete de unión al ATP (ABC), que influencia la distribución en el tejido y las interacciones con otros medicamentos.

Eliminación.

La semivida de eliminación promedio total para metilprednisolona se encuentra en el intervalo de 1,8 a 5,2 horas. La depuración total es aproximadamente 5 a 6 ml/min/kg.

5.3 Datos Preclínicos de Seguridad.

Con base en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, de toxicidad con dosis repetidas, no se identificó ningún peligro inesperado. Las toxicidades observadas en los estudios de dosis repetidas son las que se espera ocurran con la exposición continua a esteroides adrenocorticales exógenos.

Carcinogénesis.

La metilprednisolona no se ha evaluado de manera formal en estudios de carcinogenicidad en roedores. Se han obtenido resultados variables con otros glucocorticoides evaluados para determinar su carcinogenicidad en ratones y ratas. Sin embargo, los datos publicados indican que varios glucocorticoides relacionados, entre ellos, budesonida, prednisolona y triamcinolona acetónida, pueden aumentar la incidencia de carcinomas y adenomas hepatocelulares luego de la administración oral con agua a ratas macho. Estos efectos tumorigénicos se produjeron en dosis inferiores a las dosis clínicas normales en mg/m²

Mutagénesis.

La metilprednisolona no se ha evaluado de manera formal para determinar su genotoxicidad. Sin embargo, el sulfonato de metilprednisolona, que es estructuralmente similar a la metilprednisolona, no fue mutagénico con o sin activación metabólica en *Salmonella typhimurium* entre 250 y 2000 µg/placa, o en un ensayo de mutación genética en células de mamíferos en el que se usaron células ováricas de hámster chino entre 2000 y 10.000 µg/mL. El sulfonato de metilprednisolona no indujo una síntesis de ADN no programada en los hepatocitos de rata primarios entre 5 y 1.000 µg/mL. Además, la revisión de los datos publicados indica que el farnesilato de prednisolona (PNF por sus siglas en inglés), que es estructuralmente similar a la metilprednisolona, no fue mutagénico con o sin activación metabólica en *Salmonella typhimurium* y cepas de *Escherichia coli* entre 312 y 5000 µg/placa. En una línea celular fibroblástica de hámster chino, el PNF produjo un leve aumento en la incidencia de aberraciones cromosómicas estructurales con activación metabólica a 1500 µg/mL, la concentración máxima evaluada.

Toxicidad reproductiva:

Se demostró que los corticosteroides reducen la fertilidad cuando se los administra a ratas. Se administró corticosterona a ratas macho en dosis de 0,10 y 25 mg/kg/día mediante inyección subcutánea una vez al día durante 6 semanas, y se las apareó con hembras no tratadas. La dosis elevada se redujo a 20 mg/kg/día después del Día 15. Se observó una disminución en los tapones copulatorios, que puede haber sido secundaria a la reducción del peso de los órganos accesorios. Se redujo la cantidad de implantes y de fetos vivos.

Se ha evidenciado que los corticoesteroides son teratogénicos en muchas especies cuando se administran en dosis equivalentes a las dosis humanas. En estudios de reproducción animal, se ha evidenciado que los glucocorticoides como la metilprednisolona han mostrado aumentar la incidencia de malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas) la letalidad embriofetal (p. ej., aumento en las resorciones) y el retardo del crecimiento intrauterino.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS.

6.1 Incompatibilidades.

La compatibilidad y estabilidad de las soluciones de succinato sódico de metilprednisolona intravenosa con otras soluciones en mezclas intravenosas dependen del pH de la mezcla, la concentración, el tiempo, la temperatura y la capacidad de la metilprednisolona de solubilizarse. Por tanto, para evitar problemas de compatibilidad y estabilidad, se recomienda, cuando sea posible, que la metilprednisolona sea administrada de manera separada de otros medicamentos por medio de una aplicación IV, de una cámara de administración o por una solución en infusión secundaria “piggy back” (Para información adicional vea sección 4.5).

6.2 Instrucciones de Manipulación.

Instrucciones para el uso del vial de dos compartimientos Act-O-Vial.

1. Presione el activador plástico hacia abajo para forzar el paso del diluyente hacia el compartimiento inferior.
2. Agite suavemente para efectuar la solución.
3. Remueva la tapa plástica que cubre el centro de la tapa émbolo.
4. Esterilice la cubierta de la tapa émbolo con un germicida apropiado.
Nota: Los pasos 1-4 deben completarse antes de continuar
5. Inserte la aguja directamente a través de la tapaémbolo hasta que la punta de la aguja sea visible.
6. Invierta y extraiga la dosis.

Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que el recipiente lo permita.