FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPO-MEDROL CON LIDOCAÍNA SUSPENSIÓN INYECTABLE
ACETATO DE METILPREDNISOLONA CON LIDOCAÍNA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DEPO-MEDROL CON LIDOCAÍNA

2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Acetato de metilprednisolona con lidocaína: (40 mg, 10 mg)/mL.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión acuosa estéril.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

PARA ADMINISTRACIÓN INTRASINOVIAL O EN EL TEJIDO BLANDO (incluyendo periarticular e intrabursal)

DEPO-MEDROL con Lidocaína suspensión acuosa estéril está indicado como terapia coadyuvante para la administración local por un periodo corto de tiempo (para ayudar al paciente en episodios agudos o exacerbación) en:

Sinovitis por osteoartritis
Artritis reumatoide
Bursitis subaguda y aguda
Artritis gotosa aguda
Epicondilitis
Tenosinovitis aguda no específica
Osteoartritis postraumática

DEPO-MEDROL con Lidocaína puede ser útil en tumores quísticos o en una aponeurosis o tendón (ganglión).

4.2 Dosis y método de administración

Debido a la posibilidad de incompatibilidades físicas, el DEPO-MEDROL con Lidocaína Suspensión Acuosa Estéril (acetato de metilprednisolona) no debiera ser diluido o mezclado con otras soluciones. Las formas farmacéuticas parenterales debieran ser inspeccionadas visualmente en busca de cualquier material particulado extraño y decoloración antes de la administración, siempre que el producto farmacéutico y el envase lo permitan.

Administración para efecto local

La terapia con DEPO-MEDROL con Lidocaína no elimina la necesidad de tomar medidas convencionales usualmente empleadas. Aunque este método de tratamiento mejora los síntomas, no cura y la hormona no tiene efecto sobre la causa de la inflamación.

1. Artritis Reumatoide y Osteoartritis: La dosis acetato de metilprednisolona para administración intraarticular depende del tamaño de la articulación y varía con la severidad de la condición en el paciente individual. En casos crónicos, las inyecciones pueden repetirse a intervalos que fluctúan entre una a cinco o más semanas dependiendo del grado de alivio obtenido a partir de la inyección inicial.

La dosis acetato de metilprednisolona en la siguiente tabla se da como una guía general:

Tabla 1. Guía general para dosificación de acetato de metilprednisolona

Tamaño de la Articulación	Ejemplos	Rango de Dosificación de acetato de Metilprednisolona
Grande	Rodillas Tobillos Hombros	20-80 mg
Mediana	Codos Muñecas	10-40 mg
Pequeña	Metacarpofalángica Interfalángica Esternoclavicular Acromioclavicular	4-10 mg

Procedimiento: Se recomienda que la anatomía de la articulación sea revisada antes de realizar la inyección intraarticular. De manera de obtener el efecto antiinflamatorio completo, es importante que la inyección se realice dentro del espacio sinovial. Empleando la misma técnica estéril que para una punción lumbar, una aguja estéril de tamaño 20 o 24 (en una jeringa seca) se inserta rápidamente dentro de la cavidad sinovial. La aspiración de sólo unas pocas gotas de fluido articular demuestra que el espacio articular ha sido alcanzado por la aguja. El sitio de inyección para cada articulación se determina por esa ubicación donde la cavidad sinovial es más superficial y más libre de grandes vasos y nervios. Con la aguja en el lugar, la jeringa que aspira se remueve y se coloca una segunda jeringa que contiene la cantidad deseada de DEPO-MEDROL con Lidocaína. El émbolo es entonces empujado delicadamente hacia afuera para aspirar el líquido sinovial y para asegurar que la aguja esté aún en el espacio sinovial. Después

de la inyección, la articulación es movida delicadamente unas pocas veces para ayudar a la mezcla del fluido sinovial con la suspensión. El sitio se cubre con un pequeño parche estéril.

Los sitios adecuados para la inyección intraarticular son la rodilla, tobillo, muñeca, codo, hombro, articulaciones falángicas y coxofemorales. Puesto que, ocasionalmente se encuentran dificultades para alcanzar la articulación de la cadera, se deben tomar precauciones para evitar cualquier vaso sanguíneo grande en el área. Las articulaciones no adecuadas para inyección son aquellas anatómicamente inaccesibles, tales como la articulación espinal y aquellas como las articulaciones sacroilíacas que están desprovistas de espacio sinovial. Las fallas en el tratamiento son frecuentemente en su mayoría el resultado de falla para ingresar al espacio articular, sin embargo, el fracaso del tratamiento también puede ocurrir a pesar de una adecuada inyección en el espacio sinovial confirmado por la aspiración de líquido. La terapia local no altera el proceso de la enfermedad subyacente, y siempre que sea posible debiera emplearse una terapia completa que incluya fisioterapia y corrección ortopédica.

Luego de la terapia con corticosteroides intraarticular, se debieran tomar los cuidados para evitar un excesivo uso de las articulaciones en las que el beneficio sintomático se ha obtenido. Una negligencia en esta materia puede permitir un aumento del deterioro de la articulación que será mayor que lo que compensa los efectos benéficos del esteroide.

Las articulaciones inestables no debieran ser inyectadas. Repetidas inyecciones intraarticulares pueden en algunos casos resultar en inestabilidad de la articulación, se sugiere en casos seleccionados para detectar el deterioro realizar un análisis por rayos X.

2. Bursitis: El área alrededor del sitio de inyección se prepara de manera estéril y se administra anestesia local según sea necesario. Una aguja de medida 20 a 24 unida a una jeringa seca se inserta en la bursa y se aspira el fluido. La aguja es dejada en el lugar y la jeringa de aspiración se cambia por una jeringa pequeña que contiene la dosis deseada. Después de la inyección, la jeringa es retirada y se coloca un pequeño parche.

3. Misceláneas: Ganglión, Tendinitis, Epicondilitis: En el tratamiento de condiciones tales como tendinitis o tenosinovitis, luego de la aplicación de un antiséptico adecuado sobre la piel, debiera procurarse inyectar la suspensión en la envoltura del tendón más que en el tendón propiamente tal. El tendón puede palparse con facilidad cuando se coloca al paciente extendido sobre una camilla. Cuando se tratan condiciones tales como epicondilitis, debiera identificarse cuidadosamente el área de mayor sensibilidad e infiltrar la suspensión dentro del área. Para los ganglios de las envolturas del tendón, la suspensión se inyecta directamente dentro del quiste. En muchos casos, una sola inyección causa una notoria disminución en el tamaño del tumor quístico y puede afectar su desaparición.

Con cada inyección deben observarse las precauciones usuales de esterilidad.

La dosis en el tratamiento de las diversas enfermedades de las estructuras tendinosas o bursales indicadas anteriormente, varía con la enfermedad a tratar y fluctúa en un rango entre 4 y 30 mg.

En condiciones crónicas o recurrentes pueden necesitarse inyecciones repetidas.

Cuando se utilizan viales multidosis, es esencial tener especial cuidado para evitar la contaminación de los contenidos (ver Advertencias y precauciones especiales para su uso).

4.3 Contraindicaciones

Se contraindica el acetato de metilprednisolona con lidocaína en:

- Pacientes con infecciones micóticas sistémicas.
- Pacientes con conocida hipersensibilidad a metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación.
- Pacientes con conocida hipersensibilidad a lidocaína u otros anestésicos locales del tipo amida.
- Administración intravascular (p. ej., intravenosa).
- Administración intratecal.
- Administración epidural.
- Administración intramuscular.

Se contraindica la administración de vacunas con virus vivos o vacunas con virus vivos atenuados en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Este producto contiene alcohol bencílico el cual es potencialmente tóxico cuando se administra localmente en el tejido nervioso. (No usar por vía intrarraquídea). La cantidad de alcohol bencílico es 8,70 mg por cada mL de producto.

El uso de múltiples dosis de DEPO-MEDROL con Lidocaína a partir de un vial único requiere un cuidado especial para evitar contaminación. Aunque inicialmente está estéril, el uso de algunos viales multidosis puede conducir a contaminación, a menos que se siga una técnica aséptica estricta. Se requiere un cuidado especial, tal como el uso de jeringas y agujas estériles desechables.

Aun cuando los cristales de esteroides suprarrenales en la dermis suprimen la reacción inflamatoria, su presencia puede causar desintegración de los elementos celulares y cambios fisicoquímicos en la substancia base del tejido conectivo. Los cambios dérmicos y/o subdérmicos resultantes que se producen con poca frecuencia, pueden formar depresiones en la piel en el sitio de inyección. El grado en que esta reacción ocurre variará con la cantidad de esteroide adrenal inyectado. La regeneración es generalmente total dentro de unos pocos meses o después que todos los cristales del esteroide adrenal han sido absorbidos.

Con el fin de minimizar la incidencia de atrofia dérmica y subdérmica, se debe proceder con cuidado para no exceder la dosis recomendada en las inyecciones. Siempre que sea posible se debieran efectuar múltiples inyecciones pequeñas en el área de la lesión. La técnica de inyección intraarticular debe incluir precauciones contra la inyección o filtración dentro de la dermis.

No se debiera administrar DEPO-MEDROL con Lidocaína por una ruta diferente de aquella registrada en la sección 4.1 Indicaciones terapéuticas. Es crítico que, durante la administración del DEPO-MEDROL con Lidocaína, se utilice una técnica apropiada y se tomen los cuidados necesarios para asegurar una adecuada colocación del medicamento.

Se ha informado sobre eventos médicos graves asociados con las vías de administración intratecal/epidural (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Deben tomarse las medidas adecuadas para evitar la inyección intravascular o intramuscular (ver sección 4.9 Sobredosis).

Cuando se utilizan viales multidosis, es esencial tener especial cuidado para evitar la contaminación de los contenidos. Existe alguna evidencia de que el cloruro de benzalconio no es un antiséptico adecuado para esterilizar los viales multidosis. Se recomienda una solución de povidona yodada o un producto similar para limpiar el vial antes de la aspiración de contenidos (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

Precauciones especiales con respecto al uso de lidocaína para anestesia local

Se debe disponer de instalaciones de reanimación cuando se administren anestésicos locales, como la lidocaína contenida en la metilprednisolona con solución inyectable de lidocaína. Ciertos procedimientos anestésicos locales pueden estar asociados con reacciones adversas graves, independientemente del fármaco anestésico local utilizado y generalmente son el resultado de concentraciones plasmáticas elevadas debido a una inyección intravascular accidental, una dosis excesiva o una absorción rápida en áreas muy vasculares, o pueden ser el resultado de una hipersensibilidad, idiosincrasia o tolerancia disminuida por parte del paciente. La toxicidad sistémica afecta principalmente al sistema nervioso central y/o al sistema cardiovascular (ver secciones 4.8 Reacciones Adversas y 4.9 Sobredosis).

Al igual que con otros anestésicos locales, la lidocaína debe usarse con precaución en pacientes con epilepsia, miastenia gravis, alteraciones de la conducción cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipovolemia y bradicardia. Los pacientes pediátricos y ancianos o debilitados requieren dosis más pequeñas, acordes con la edad y el estado físico.

Las siguientes precauciones adicionales se aplican a los corticosteroides parenterales. La inyección intrasinovial de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos como también locales. Cuando se desee un efecto sistémico sostenido utilizando terapia parenteral con corticosteroides, debiera utilizarse acetato de metilprednisolona solo.

El análisis apropiado de cualquier fluido articular presente es necesario para excluir un proceso séptico. Un marcado aumento del dolor acompañado por hinchazón local, limitación adicional

del movimiento de la articulación, fiebre y malestar, son indicativos de artritis séptica. Si esta complicación ocurre y el diagnóstico de sepsis se confirma, se debe instituir una terapia antimicrobiana adecuada.

Debe evitarse la inyección local de un esteroide dentro de una articulación previamente infectada.

Los corticosteroides no debieran ser inyectados en articulaciones inestables.

Se requiere una técnica estéril para prevenir infecciones o contaminación.

Efectos inmunosupresores/aumento de susceptibilidad a infecciones

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección, exacerbar las infecciones existentes, aumentar el riesgo de reactivación o exacerbación de infecciones latentes y nuevas infecciones pueden aparecer durante su uso. De allí que exista una resistencia disminuida y la incapacidad para localizar la infección cuando se usan corticosteroides. Las infecciones producidas por cualquier patógeno, incluyendo organismos virales, bacterianos, fúngicos, protozoarios o helmínticos, en cualquier parte del organismo pueden estar asociadas con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, inmunidad humoral o función neutrófila. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden ser severas y a veces fatales. Con dosis crecientes de corticosteroides aumenta la tasa de ocurrencia de infecciones complicadas. No utilice administración intrasinovial, intrabursal o intratendinosa para efecto local en presencia de una infección aguda.

Monitorear el desarrollo de infección y considerar la retirada de los corticosteroides o la reducción de la dosis según sea necesario.

Las personas bajo efectos de medicamentos que suprimen el sistema inmune tienen más susceptibilidad a infecciones que los individuos saludables. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un desarrollo más grave e incluso fatal en niños no inmunes o en adultos bajo tratamiento con corticosteroides.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Las vacunas inactivadas o muertas pueden ser administradas a pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede verse disminuida. Los procedimientos de inmunización señalados pueden realizarse en pacientes que reciben dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.

Si los corticosteroides están indicados en pacientes con tuberculosis latente o reactiva a la tuberculina, es necesario realizar una rigurosa observación puesto que puede ocurrir una reactivación de la enfermedad. Durante una terapia prolongada con corticosteroides, estos pacientes deben recibir quimioprofilaxis.

Se ha informado la aparición de sarcoma de Kaposi en pacientes que reciben terapia con corticosteroides. La discontinuación de los corticosteroides puede resultar en una remisión clínica.

El papel de los corticosteroides en el choque séptico ha sido controversial, y los primeros estudios informaron efectos tanto benéficos como dañinos. Más recientemente, se ha sugerido que los corticosteroides suplementarios son benéficos en pacientes con choque séptico establecido que exhiben insuficiencia adrenal. Sin embargo, su uso de rutina en choque séptico no se recomienda. Una revisión sistemática de los corticosteroides en administración por un periodo corto de tiempo a altas dosis no apoyó su uso. Sin embargo, un metaanálisis y una revisión sugieren que cursos más prolongados (5 a 11 días) de corticosteroides a bajas dosis podrían reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de vasopresores.

Efectos sobre el sistema inmune

Pueden ocurrir reacciones alérgicas. Debido a que han ocurrido raras instancias de reacciones alérgicas en la piel y de reacciones anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben tratamiento con corticosteroides, se deben tomar las medidas de precaución adecuadas antes de la administración, particularmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergias a algún medicamento.

Efectos endocrinos

En pacientes bajo tratamiento con corticosteroides, que estén sujetos a un estrés inusual, se indican dosis aumentadas de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

Las dosis farmacológicas de corticosteroides administradas durante largos períodos pueden causar supresión hipotalámica-hipofisaria-adrenal (HPA); (insuficiencia adrenocortical secundaria). El grado y la duración de la insuficiencia adrenocortical producida es variable entre los pacientes y depende de la dosis, la frecuencia, la hora de la administración y la duración del tratamiento con glucocorticoides.

También puede ocurrir un "síndrome de abstinencia" de esteroides, aparentemente no relacionado con insuficiencia adrenocortical, después de una interrupción abrupta de glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas como: anorexia, náuseas, vómitos, letargo, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Estos efectos se deben principalmente al cambio abrupto de la concentración de glucocorticoides y, en menor medida, a los bajos niveles de corticosteroides.

Debido a que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, se deben evitar los glucocorticoides en pacientes con dicha afección.

Existe un efecto acentuado de corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo.

Metabolismo y nutrición

Los corticosteroides, incluida la metilprednisolona, pueden aumentar la glucosa en sangre, empeorar una diabetes preexistente y predisponer a las personas que reciben tratamiento con corticosteroides a largo plazo a una diabetes mellitus.

Efectos psiquiátricos

Los trastornos psíquicos, que pueden aparecer cuando se utilizan corticosteroides, varían desde la euforia, el insomnio, los cambios de humor, los cambios de personalidad y la depresión grave, hasta francas manifestaciones psicóticas. Además, la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas existentes pueden agravarse por el uso de corticosteroides.

Pueden ocurrir reacciones psiquiátricas adversas potencialmente graves con esteroides sistémicos. Los síntomas generalmente aparecen dentro de unos días o semanas de comenzar el tratamiento. La mayoría de las reacciones se revierten ya sea después de la reducción de la dosis o de la discontinuación, aunque puede ser necesario un tratamiento específico.

Se informaron efectos psicológicos después de la discontinuación de corticosteroides; se desconoce la frecuencia. Se debe alentar a los pacientes/cuidadores a que busquen atención médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha de estado depresivo o ideación suicida. Tanto los pacientes/ cuidadores deben estar alertas por si suceden posibles trastornos psiquiátricos, que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución/ discontinuación de la dosis de esteroides sistémicos.

Efectos en el sistema nervioso

Los corticosteroides se deben usar con extrema precaución en pacientes con trastornos convulsivos.

Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis (consulte también la información acerca de la miopatía en la sección Efectos musculoesqueléticos, a continuación).

Ha habido informes de lipomatosis epidural en pacientes que reciben corticosteroides, típicamente con uso a largo plazo a dosis altas.

Efectos oftálmicos

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares y cataratas nucleares (especialmente en niños), exoftalmos, o presión intraocular aumentada, lo que puede provocar glaucoma, con posibles daños a los nervios ópticos, y puede fortalecer el establecimiento de infecciones oculares secundarias debido a hongos o a virus.

Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con herpes simple ocular por una posible perforación corneal.

La terapia con corticosteroides se ha asociado con coriorretinopatía serosa central, que puede llevar a desprendimiento de retina.

Efectos cardíacos

Los efectos adversos de los glucocorticoides en el sistema cardiovascular, como la dislipidemia y la hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados con factores de riesgo cardiovascular existentes a efectos cardiovasculares adicionales, si se usan dosis altas y tratamientos prolongados. Por consiguiente, los corticosteroides se deben emplear juiciosamente en dichos pacientes y se debe prestar especial atención a las modificaciones de riesgo y al monitoreo cardíaco adicional, si fuese necesario.

Se deben usar con precaución los corticosteroides sistémicos y, solo si es estrictamente necesario, en casos de insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos vasculares

Se han reportado trombosis, incluyendo tromboembolismos venosos que ocurren con el tratamiento de corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.

Los corticosteroides se deben usar con precaución en los pacientes con hipertensión.

Efectos gastrointestinales

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No hay un acuerdo universal acerca de si los corticosteroides “per se” son responsables de úlceras pépticas descubiertas durante el tratamiento; sin embargo, el tratamiento con glucocorticoides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica, de manera que puede producirse una perforación o una hemorragia 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 AINEs, aumenta el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales.

Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con colitis ulcerativa no específica, si existe la probabilidad de una perforación inminente, de abscesos o de otra infección piogénica. También se debe tener precaución en la diverticulitis, en la anastomosis intestinal nueva o en la úlcera péptica activa o latente, cuando se usan los esteroides como tratamiento directo o coadyuvante.

Efectos hepatobiliares

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles después de la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, el monitoreo adecuado es necesario.

Efectos musculoesqueléticos

Se ha informado acerca de una miopatía aguda por el uso de altas dosis de corticosteroides, que ocurre generalmente en pacientes con desórdenes de transmisión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis), o en pacientes que reciben tratamientos concomitantes con anticolinérgicos, tales como los medicamentos de bloqueo neuromuscular (por ejemplo, pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede involucrar a los músculos oculares y respiratorios y puede provocar cuadriparesia. Pueden ocurrir elevaciones de la creatina quinasa. Se han reportado casos de rabdomiólisis. La mejora o recuperación clínica después de suspender los corticosteroides puede requerir desde semanas a años.

La osteoporosis es un efecto adverso frecuente pero poco reconocido, que se relaciona con el uso a largo plazo de grandes dosis de glucocorticoides.

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 corticosteroides, incluyendo metilprednisolona.

Los corticosteroides se deben usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Pruebas complementarias

Las dosis promedio y grandes de hidrocortisona o cortisona pueden causar la elevación de la presión sanguínea, la retención de sal y agua y un aumento de la excreción de potasio. Es menos probable que estos efectos ocurran con los derivados sintéticos, excepto cuando se usan en dosis grandes. Puede ser necesaria una restricción de sal en la dieta y un suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Heridas, envenenamiento y complicaciones durante procedimientos

Los corticosteroides sistémicos no están indicados, y por lo tanto no deben ser utilizados en el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas. Un estudio multicéntrico reveló un aumento de la mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de una lesión en los pacientes a los que se les administró succinato sódico de metilprednisolona en comparación con el placebo. No se ha establecido una asociación causal con el tratamiento de succinato sódico de metilprednisolona.

Otras advertencias y precauciones

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides dependen de la cantidad de dosis y de la duración del tratamiento, se debe tomar una decisión de riesgo/beneficio en cada caso individual, se debe decidir tanto la dosis y la duración del tratamiento como si se debe usar una terapia diaria o intermitente.

Las aspirinas y los agentes antiinflamatorios no esteroideos se deben usar con precaución en combinación con los corticosteroides.

Crisis de feocromocitoma, que pueden ser potencialmente mortales, han sido informadas después de una administración sistémica de corticosteroides. Los corticosteroides sólo debiesen ser administrados en pacientes con feocromocitoma sospechado o identificado luego de una adecuada evaluación del riesgo/beneficio.

Uso en niños

Aunque la dosis terapéutica normal de este producto incluye cantidades de alcohol bencílico que son sustancialmente más bajas que las informadas en asociación con el "síndrome de gasping", se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico que puede ser tóxica. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y los riñones para desintoxicar el producto químico. Los bebés prematuros y lactantes con bajo peso al nacer, al igual que pacientes que reciben dosis altas pueden tener mayor probabilidad de desarrollar toxicidad. Los médicos que administran estos y otros medicamentos que contienen alcohol bencílico deben considerar la carga metabólica diaria de alcohol bencílico combinada de todas las fuentes.

El preservante alcohol bencílico ha estado asociado con eventos adversos graves, incluido el “síndrome de jadeo o gasping” y la muerte en pacientes pediátricos. El riesgo de toxicidad del alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y la capacidad hepática y renal para detoxificar el producto químico. Los bebés prematuros y los lactantes con bajo peso al nacer pueden tener una mayor probabilidad de desarrollar toxicidad.

Se debe observar cuidadosamente el crecimiento y el desarrollo de bebés y niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides. Es posible que se suprima el crecimiento en niños que reciben tratamientos prolongados con dosis diarias divididas de glucocorticoides, y se debe restringir el uso de ese régimen a las indicaciones más serias.

Los bebés y los lactantes que reciben un tratamiento prolongado con corticosteroides se encuentran en riesgo especial de aumento de presión intracraneal.

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños.

4.5 Interacciones medicamentosas y de otro género

Metilprednisolona

La metilprednisolona es un sustrato (CYP) de la enzima del citocromo P450 y se metaboliza principalmente por la enzima CYP3A. La CYP3A4 es la enzima dominante de la subfamilia CYP más abundante en el hígado de los humanos adultos. Cataliza 6β-hidroxilación de esteroides, la fase l esencial en el paso metabólico para ambos endógenos y corticosteroides sintéticos. Muchos otros compuestos son también sustratos de CYP3A4, algunos de los cuales (así como otros medicamentos) han demostrado alterar el metabolismo de los glucocorticosteroides por inducción (aumento) o inhibición de la enzima CYP3A4 **(Tabla 2)**.

INHIBIDORES de CYP3A4: los medicamentos que inhiben la actividad de CYP3A4 generalmente disminuyen la depuración hepática y aumentan la concentración plasmática de los medicamentos sustrato de CYP3A4, como por ejemplo la metilprednisolona. En presencia de un inhibidor de CYP3A4, podría requerirse la titulación de la dosis de metilprednisolona para evitar toxicidad por esteroides **(Tabla 2)**.

INDUCTORES de CYP3A4: los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4 generalmente aumentan la depuración hepática, lo que produce la disminución de la concentración plasmática de los medicamentos que son sustratos de CYP3A4. La coadministración puede requerir un aumento en la dosis de metilprednisolona para lograr el resultado deseado **(Tabla 2)**.

SUSTRATOS de CYP3A4: en presencia de otro sustrato de CYP3A4, la depuración hepática de metilprednisolona podría verse afectada, lo que hace necesaria la realización de ajustes correspondientes de la dosis. Es posible que las reacciones adversas asociadas con la utilización del medicamento solo ocurran con mayor probabilidad que con la coadministración **(Tabla 2)**.

EFECTOS NO MEDIADOS POR CYP3A4: otras interacciones y efectos que pueden ocurrir con metilprednisolona se describen a continuación **(Tabla 2)**.

Tabla 2. Interacciones/efectos medicamentosos o con otras sustancias importantes con metilprednisolona

Clase o tipo de medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	**Interacción o efecto**
Antibacterial - ISONIAZIDA	INHIBIDOR de CYP3A4. Además, hay un efecto potencial de la metilprednisolona para aumentar el índice de acetilación y en la depuración de la isoniazida.
Antibiótico, antituberculoso - RIFAMPICINA	INDUCTOR de CYP3A4.
Anticoagulantes (orales) - ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K	Los efectos de la metilprednisolona en antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina, acenocumarol, fluindiona) son variables. Hay informes de efectos mejorados y disminuidos de estos anticoagulantes cuando se usan en combinación con corticosteroides. Por lo tanto, se deben controlar los índices

Clase o tipo de medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción o efecto
	de coagulación para mantener los efectos anticoagulantes deseados.
Anticonvulsivos - CARBAMAZEPINA	INDUCTOR (y SUSTRATO) de CYP3A4.
Anticonvulsivos - FENOBARBITAL - FENITOÍNA	INDUCTOR de CYP3A4.
Anticolinérgicos - BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES	Los corticosteroides pueden influir en el efecto de los anticolinérgicos. 1) Se ha informado una miopatía aguda con el uso concomitante de altas dosis de corticosteroides y anticolinérgicos, tales como los medicamentos de bloqueo neuromuscular (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso, Efectos Musculoesqueléticos, para obtener información adicional). 2) Se ha informado un antagonismo de los efectos de bloqueo neuromuscular del pancuronio y el vecuronio en pacientes que toman corticosteroides. Se puede esperar que esta interacción se produzca con todos los bloqueadores neuromusculares competitivos.
Anticolinesterasas	Los esteroides pueden reducir los efectos de las anticolinesterasas en miastenia gravis.
Antidiabéticos	Dado que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en sangre, se puede requerir ajustes de dosis de los agentes antidiabéticos.
Antiemético - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBIDORES DE CYP3A4 y SUSTRATOS.
Antimicótico - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	INHIBIDOR (y SUSTRATO) de CYP3A4.

Clase o tipo de medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción o efecto
Antivirales - INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH	INHIBIDOR (y SUSTRATO) de CYP3A4: 1) Los inhibidores de la proteasa, tales como el indinavir y el ritonavir, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los corticosteroides. 2) Los corticosteroides pueden inducir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa VIH dando como resultado concentraciones reducidas en plasma.
Inhibidor de la aromatasa - AMINOGLUTETIMIDA	La supresión adrenal inducida por la aminoglutetimida puede exacerbar los cambios endocrinos causados por el tratamiento prolongado con glucocorticoides.
Bloqueador de los canales de calcio - DILTIAZEM	INHIBIDOR (y SUSTRATO) de CYP3A4.
Anticonceptivos (orales) - ETINILESTRADIOL/ NORETINDRONA	INHIBIDOR (y SUSTRATO) de CYP3A4.
-JUGO DE POMELO/TORONJA	INHIBIDOR CYP3A4
Inmunosupresor - CICLOSPORINA	INHIBIDOR (y SUSTRATO) de CYP3A4 1) La inhibición mutua del metabolismo ocurre con el uso simultáneo de ciclosporina y metilprednisolona, que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de cada uno de los medicamentos o de ambos. Por lo tanto, es posible que los eventos adversos asociados con el uso de cualquiera de los medicamentos solos puedan ocurrir más probablemente en la coadministración. 2) Se han informado convulsiones con el uso simultáneo de metilprednisolona y ciclosporina.
Inmunosupresor - CICLOFOSFAMIDA - TACROLIMUS	SUSTRATO de CYP3A4.
Macrólido antibacteriano - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	INHIBIDOR (y SUSTRATO) de CYP3A4.
Macrólido antibacteriano - TROLEANDOMICINA	INHIBIDOR de CYP3A4.

Clase o tipo de medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción o efecto
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) - ASPIRINA a dosis altas (ácido acetilsalicílico)	1) Puede existir una mayor incidencia de sangrado y ulceración gastrointestinal cuando los corticosteroides se suministran con AINEs. 2) La metilprednisolona puede aumentar la depuración de la aspirina en altas dosis lo que puede provocar una disminución de los niveles séricos de salicilato. La interrupción del tratamiento con metilprednisolona puede provocar un aumento de los niveles séricos de salicilato, lo que podría conducir a un mayor riesgo de toxicidad por salicilato.
Agentes reductores del potasio	Cuando los corticosteroides se administran en concomitancia con agentes reductores del potasio (es decir, diuréticos), se debe observar a los pacientes atentamente para detectar si hay desarrollo de hipopotasemia. También existe un alto riesgo de hipopotasemia con el uso simultáneo de corticosteroides con anfotericina B, xantenos o agonistas beta2.

Lidocaína

Los fármacos que inhiben el metabolismo de la lidocaína (p. ej., cimetidina) pueden producir concentraciones plasmáticas potencialmente tóxicas cuando la lidocaína se administra repetidamente en dosis altas durante largos períodos de tiempo. Estas interacciones no tienen relevancia clínica durante el tratamiento a corto plazo con lidocaína en las dosis recomendadas. La lidocaína debe usarse con precaución en pacientes que reciben otros anestésicos locales o fármacos antiarrítmicos de clase Ib, ya que los efectos tóxicos son aditivos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Estudios en animales demostraron que los corticosteroides deterioran la fertilidad (ver sección 5.3. Datos de seguridad preclínica).

Embarazo

Metilprednisolona

Algunos estudios en animales demostraron que los corticosteroides, al administrarse a la madre, pueden ocasionar malformaciones fetales. Sin embargo, los corticosteroides no parecen causar anomalías congénitas cuando se administran a mujeres embarazadas.

Los corticosteroides atraviesan fácilmente la placenta.

Un estudio retrospectivo descubrió una mayor incidencia de nacimientos de bebés con bajo peso cuyas madres recibían 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.

Los bebés que nacen de madres que recibieron dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deben ser observados y evaluados para detectar la aparición de síntomas de insuficiencia adrenal, aunque la insuficiencia adrenal neonatal parece ser poco común en los bebés expuestos a corticosteroides en el útero.

Lidocaína

La lidocaína atraviesa fácilmente la placenta.

El uso de anestesia local, como la lidocaína durante el parto, puede estar asociado con los efectos adversos en la madre y en el feto.

Acetato de metilprednisolona con lidocaína

Como no se han realizado estudios adecuados de reproducción en humanos con acetato de metilprednisolona con lidocaína, este medicamento debería usarse durante el embarazo solo después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio para la madre y el feto.

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

Se han observado cataratas en bebés cuyas madres fueron tratadas con corticosteroides a largo plazo durante el embarazo.

El alcohol bencílico puede atravesar la placenta (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales).

Lactancia

Metilprednisolona

Los corticosteroides se excretan en la leche materna.

Los corticosteroides distribuidos en la leche materna pueden suprimir el crecimiento e interferir con la producción de glucocorticoides endógenos en los lactantes.

Lidocaína

La lidocaína se excreta en la leche materna.

Acetato de metilprednisolona con lidocaína

Este medicamento debería usarse 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 de conducir y de usar máquinas

El efecto de los corticosteroides sobre la capacidad de conducir y de usar maquinaria no se ha evaluado sistemáticamente.

Son posibles reacciones adversas tales como mareos, vértigo, trastornos en la visión y fatiga después del tratamiento con corticosteroides, y puede producirse un deterioro temporal de la movilidad y la coordinación del movimiento debido al efecto anestésico local de la lidocaína. Cuando la anestesia ambulatoria afecta áreas del cuerpo involucradas en la conducción o el manejo de maquinaria, se debe advertir a los pacientes que eviten estas actividades hasta que la función normal se restablezca por completo.

4.8 Reacciones adversas

Se han reportado las siguientes reacciones adversas con acetato de metilprednisolona con las siguientes vías de administración contraindicadas: Intratecal/Epidural: aracnoiditis, trastorno gastrointestinal funcional/disfunción vesical, cefalea, meningitis, paraparesia/paraplejia, convulsiones, perturbación sensorial.

Al igual que con otros anestésicos locales, las reacciones adversas a la lidocaína son raras y generalmente son el resultado de concentraciones plasmáticas elevadas debido a una inyección intravascular accidental, una dosis excesiva o una absorción rápida en áreas muy vasculares, o pueden ser el resultado de una hipersensibilidad, idiosincrasia o tolerancia disminuida en la parte del paciente. La toxicidad sistémica afecta principalmente al sistema nervioso central y/o al sistema cardiovascular. Los signos neurológicos de toxicidad sistémica incluyen mareos o aturdimiento, nerviosismo, temblor, parestesia circumoral, entumecimiento de la lengua, somnolencia, convulsiones, coma. Las reacciones cardiovasculares son depresivas y pueden manifestarse como hipotensión, bradicardia, depresión miocárdica, arritmias cardíacas y posiblemente paro cardíaco o colapso circulatorio. La visión borrosa, la diplopía y la amaurosis transitoria pueden ser signos de toxicidad por lidocaína.

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento (RAM) y frecuencias numéricas dentro de cada clase de órganos o sistemas.

Clase de órganos o sistemas	Término de RAM	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones	Infección oportunista[e]	No se conoce
	Infección[e]	No se conoce
	Peritonitis[c,e]	No se conoce
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Leucocitosis[e]	No se conoce
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad a medicamentos	No se conoce
	Reacción anafiláctica	No se conoce
	Reacción anafilactoide	No se conoce
Trastornos endocrinos	Cushingoide[e]	No se conoce
	Supresión del eje hipotalámico pituitario suprarrenal[e]	No se conoce
	Síndrome de abstinencia por esteroides[e]	No se conoce
Trastornos del metabolismo y la alimentación	Acidosis metabólica[e]	No se conoce
	Retención de sodio[e]	No se conoce
	Retención de líquidos[e]	No se conoce
	Alcalosis hipopotasémica[e]	No se conoce
	Dislipidemia[e]	No se conoce
	Intolerancia a la glucosa[e]	No se conoce
	Aumento de los requisitos de insulina (o agentes hipoglucemiantes orales en diabéticos)[a,e]	No se conoce
	Lipomatosis[e]	No se conoce
	Aumento del apetito (que puede resultar en un aumento de peso)[e]	No se conoce
Trastornos psiquiátricos	Trastornos afectivos[e] (incluyendo estado de ánimo deprimido[e], estado de ánimo eufórico, labilidad afectiva[e], dependencia al medicamento[e], ideación suicida[e])	No se conoce
	Trastornos psicóticos[e] (incluyendo manías[e], delirios[e], alucinaciones[e] y esquizofrenia[e])	No se conoce
	Trastorno mental[e]	No se conoce
	Cambios de personalidad[e]	No se conoce
	Estado de confusión	No se conoce
	Ansiedad	No se conoce
	Cambios de humor[e]	No se conoce
	Conducta anormal[e]	No se conoce
	Insomnio[e]	No se conoce
	Irritabilidad[e]	No se conoce
	Nerviosismo[d]	No se conoce
Trastornos del sistema nervioso	Lipomatosis epidural[e]	No se conoce

Clase de órganos o sistemas	Término de RAM	Frecuencia (%)
	Aumento de la presión intracraneal (con papiledema [hipertensión intracraneal benigna])[e]	No se conoce
	Pérdida de consciencia[d]	No se conoce
	Convulsión	No se conoce
	Amnesia[e]	No se conoce
	Trastornos cognitivos[e]	No se conoce
	Temblor[d]	No se conoce
	Somnolencia[d]	No se conoce
	Hipoestesia[d]	No se conoce
	Mareos	No se conoce
	Cefalea[e]	No se conoce
Trastornos oculares	Coriorretinopatía [e]	No se conoce
	Cataratas[e]	No se conoce
	Glaucoma[e]	No se conoce
	Exoftalmia[e]	No se conoce
	Diplopía[d]	No se conoce
	Visión borrosa[d]	No se conoce
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo[e]	No se conoce
	Tinnitus[d]	No se conoce
Trastornos cardíacos	Paro cardíaco[d]	No se conoce
	Arritmias cardíacas[d]	No se conoce
	Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles)[e]	No se conoce
	Bradicardia[d]	No se conoce
Trastornos vasculares	Colapso circulatorio[d]	No se conoce
	Trombosis[e]	No se conoce
	Hipertensión[e]	No se conoce
	Hipotensión	No se conoce
	Rubor	No se conoce
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Paro respiratorio[d]	No se conoce
	Depresión respiratoria[d]	No se conoce
	Embolia pulmonar[e]	No se conoce
	Hipo[e]	No se conoce
	Broncoespasmo[d]	No se conoce
	Disnea[d]	No se conoce
Trastornos gastrointestinales	Úlcera péptica[b,e]	No se conoce
	Perforación intestinal[e]	No se conoce
	Hemorragia gástrica[e]	No se conoce
	Pancreatitis[e]	No se conoce
	Esofagitis ulcerativa[e]	No se conoce
	Esofagitis[e]	No se conoce
	Distensión abdominal[e]	No se conoce
	Dolor abdominal[e]	No se conoce
	Diarrea[e]	No se conoce

Clase de órganos o sistemas	Término de RAM	Frecuencia (%)
	Dispepsia[e]	No se conoce
	Náuseas	No se conoce
	Vómitos[d]	No se conoce
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	No se conoce
	Edema facial[d]	No se conoce
	Hirsutismo[e]	No se conoce
	Petequias[e]	No se conoce
	Equimosis[e]	No se conoce
	Atrofia cutánea[e]	No se conoce
	Eritema[e]	No se conoce
	Hiperhidrosis[e]	No se conoce
	Estrías cutáneas[e]	No se conoce
	Erupción	No se conoce
	Prurito[e]	No se conoce
	Urticaria	No se conoce
	Acné[e]	No se conoce
	Hiperpigmentación de la piel[e]	No se conoce
	Hipopigmentación de la piel[e]	No se conoce
	Lesiones en la piel[d]	No se conoce
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Debilidad muscular[e]	No se conoce
	Mialgia[e]	No se conoce
	Miopatía[e]	No se conoce
	Rabdomiólisis	No se conoce
	Atrofia muscular[e]	No se conoce
	Osteoporosis[e]	No se conoce
	Osteonecrosis[e]	No se conoce
	Fractura patológica[e]	No se conoce
	Artropatía neuropática[e]	No se conoce
	Artralgia[e]	No se conoce
	Retraso del crecimiento[e]	No se conoce
	Espasmos musculares[d]	No se conoce
	Agudización del dolor posterior a la inyección (después de inyecciones intraarticulares, periarticulares y de la vaina tendinosa)[a]	No se conoce
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Menstruación irregular[e]	No se conoce
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Absceso estéril[e]	No se conoce
	Problemas de cicatrización[e]	No se conoce
	Edema[d]	No se conoce
	Edema periférico[e]	No se conoce
	Fatiga[e]	No se conoce
	Malestar[e]	No se conoce
	Reacción en el sitio de administración[e]	No se conoce
	Sensación de frío[d]	No se conoce

Clase de órganos o sistemas	Término de RAM	Frecuencia (%)
	Sensación de calor[d]	No se conoce
Pruebas complementarias	Aumento de la presión intraocular[e]	No se conoce
	Disminución de la tolerancia a los carbohidratos[e]	No se conoce
	Disminución del potasio en sangre[e]	No se conoce
	Aumento de calcio en la orina[e]	No se conoce
	Aumento de la alanino aminotransferasa[e]	No se conoce
	Aumento de la aspartato aminotransferasa[e]	No se conoce
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre[e]	No se conoce
	Aumento de la urea en sangre[e]	No se conoce
	Supresión de reacciones a pruebas cutáneas[a,e]	No se conoce
Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Fractura de compresión vertebral[e]	No se conoce
	Rotura de tendones[e]	No se conoce

[a] No es un término preferido de MedDRA
[b] Perforación de la úlcera péptica y hemorragia de la úlcera péptica.
[c] La peritonitis puede ser el signo o síntoma emergente primario de un trastorno gastrointestinal como perforación, obstrucción o pancreatitis (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).
[d] Reportado solo para lidocaína.
[e] Reportado solo para acetato de metilprednisolona.
Nota: Se han reportado las siguientes reacciones adversas con acetato de metilprednisolona con las siguientes vías contraindicadas de administración: Intratecal/Epidural: aracnoiditis, trastorno gastrointestinal funcional/disfunción de la vejiga, dolor de cabeza, meningitis, paraparesia/paraplejia, convulsiones, perturbación sensorial. Se desconoce la frecuencia de estas reacciones adversas.

4.9 Sobredosis

Metilprednisolona

Los reportes de toxicidad aguda y/o muerte después de la sobredosis de corticosteroides son raros. En caso de sobredosis, no hay ningún antídoto disponible; el tratamiento es de soporte y sintomático.

Lidocaína

Síntomas de toxicidad sistémica aguda

La toxicidad del sistema nervioso central se presenta con síntomas de gravedad creciente. Los pacientes pueden presentar inicialmente parestesia circumoral, entumecimiento de la lengua, aturdimiento, hiperacusia y tinnitus. Las alteraciones visuales y los temblores o espasmos musculares son más graves y preceden al inicio de las convulsiones generalizadas. Estos signos

no deben confundirse con un comportamiento neurótico. Puede seguir inconsciencia y convulsiones de tipo gran mal, que pueden durar desde unos pocos segundos hasta varios minutos. La hipoxia y la hipercapnia ocurren rápidamente después de las convulsiones debido al aumento de la actividad muscular, junto con la interferencia de la respiración normal y la pérdida de las vías respiratorias. En casos severos, puede ocurrir apnea. La acidosis aumenta los efectos tóxicos de los anestésicos locales.

En casos graves, se pueden observar efectos sobre el sistema cardiovascular. Puede ocurrir hipotensión, bradicardia, arritmia y paro cardíaco como resultado de concentraciones sistémicas altas, con un desenlace potencialmente fatal.

La recuperación ocurre como consecuencia de la redistribución del fármaco anestésico local desde el sistema nervioso central y el metabolismo y puede ser rápida a menos que se hayan inyectado grandes cantidades del fármaco.

Tratamiento de la toxicidad aguda

Si aparecen signos de toxicidad sistémica aguda, debe interrumpirse inmediatamente la inyección del anestésico.

Se requerirá tratamiento si ocurren convulsiones y depresión del SNC. Los objetivos del tratamiento son mantener la oxigenación, detener las convulsiones y apoyar la circulación. Debe establecerse una vía aérea permeable y debe administrarse oxígeno, junto con ventilación asistida (mascarilla y bolsa) si es necesario. La circulación debe mantenerse con perfusiones de plasma o líquidos intravenosos. Cuando se requiera un tratamiento de apoyo adicional de la depresión circulatoria, se puede considerar el uso de un agente vasopresor, aunque esto implica un riesgo de excitación del SNC. Las convulsiones pueden controlarse mediante la administración intravenosa de diazepam o tiopentona sódica, teniendo en cuenta que los medicamentos anticonvulsivos también pueden deprimir la respiración y la circulación. Las convulsiones prolongadas pueden poner en peligro la ventilación y la oxigenación del paciente y se debe considerar la intubación endotraqueal temprana. Si ocurriera un paro cardíaco, deben instituirse procedimientos estándar de reanimación cardiopulmonar. La oxigenación y ventilación óptimas continuas y el apoyo circulatorio, así como el tratamiento de la acidosis, son de vital importancia.

La diálisis tiene un valor insignificante en el tratamiento de la sobredosis aguda con lidocaína.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Metilprednisolona

La metilprednisolona es un potente esteroide antiinflamatorio. Tiene una potencia antiinflamatoria mayor que la prednisolona y menos tendencia que ésta a inducir la retención de sodio y de agua.

Lidocaína

El hidrocloruro de lidocaína es un anestésico local que de manera reversible bloquea los impulsos nerviosos cerca de la zona de la aplicación o inyección.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios farmacocinéticos con la combinación de metilprednisolona y lidocaína, sin embargo, se proporcionan datos de los estudios farmacocinéticos realizados con cada uno de estos componentes del producto de manera individual.

Absorción

Metilprednisolona

Un estudio local en ocho voluntarios determinó la farmacocinética de una dosis intramuscular única de 40 mg de acetato de metilprednisolona. El promedio de los picos de concentraciones plasmáticas individuales fue de 14,8 ± 8,6 ng/mL, el promedio de los tiempos máximos individuales ($t_{máx}$) fue 7,25 ± 1,04 horas, y el promedio de área bajo la curva (ABC) fue 1354,2 ± 424,1 ng/mL x horas (Días 1-21).

Lidocaína

Se estudió la farmacocinética de la lidocaína después de la absorción sinovial, tras la inyección en bolo intraarticular, en pacientes con artroscopia articular de rodilla, con los diferentes valores de concentración máxima reportados ($C_{máx}$). Los valores de $C_{máx}$ son 2,18 µg/mL a 1 hora (suero) y 0,63 µg/mL a 0,5 horas (plasma) después de la administración de una dosis de lidocaína de 7 mg/kg y 400 mg, respectivamente. Otros valores de $C_{máx}$ reportados en suero son 0,69 µg/mL a los 5 minutos y 0,278 µg/mL a las 2 horas tras la administración de dosis de lidocaína de 25 mL al 1% y 20 mL al 1,5%, respectivamente.

Los datos farmacocinéticos después de administraciones intrabursal e intraquística, para efecto local, no se encuentran disponibles.

Distribución

Metilprednisolona

La metilprednisolona se distribuye ampliamente en los tejidos, cruza la barrera hematoencefálica y se secreta en la leche materna. Su volumen de distribución aparente es de aproximadamente 1,4 L/kg. La unión de las proteínas plasmáticas de metilprednisolona en humanos es de aproximadamente 77%.

Lidocaína

La unión a proteínas plasmáticas de la lidocaína es dependiente de la concentración, la unión disminuye a medida que aumenta la concentración. A concentraciones de 1 a 5 µg/mL, 60% - 80% de la lidocaína está ligada a proteína. La unión también depende de la concentración plasmática de la α1-ácido glucoproteína.

La lidocaína tiene un volumen de distribución en estado estacionario de 91 L.

La lidocaína atraviesa fácilmente la placenta, y el equilibrio de la concentración de fármaco no unido es rápidamente alcanzado. El grado de unión a proteínas plasmáticas en el feto es menor que en la madre, lo que resulta en concentraciones plasmáticas totales más bajas en el feto.

Metabolismo

Metilprednisolona

En los humanos, la metilprednisolona se metaboliza en el hígado para inactivar los metabolitos; los más importantes son 20α-hidroximetilprednisolona y 20β-hidroximetilprednisolona. El metabolismo en el hígado ocurre principalmente vía CYP3A4. Para conocer la lista de interacciones medicamentosas según el metabolismo mediado por CYP3A4, ver sección 4.5 Interacciones medicamentosas y de otro género.

La metilprednisolona, como muchos sustratos de CYP3A4, también puede ser un sustrato del casete de fijación a ATP (ABC) que transporta proteína p-glucoproteína, influyendo la distribución en el tejido y las interacciones con otros medicamentos modulados por P-gp.

Lidocaína

La lidocaína se metaboliza principalmente en el hígado. Los principales metabolitos de la lidocaína son monoetilglicinaxilidida, glicinaxilidida, 2,6-dimetilanilina, y 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina. La N-desalquilación de la lidocaína a monoetilglicinaxilidida se considera que está mediada tanto por CYP1A2 y CYP3A4. El metabolito 2,6-dimetilanilina se convierte en 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina por CYP2A6 y CYP2E1.

Eliminación

Metilprednisolona

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

Lidocaína

La depuración de la lidocaína en plasma después de la administración intravenosa en bolo es

9 a 10 mL/min/kg.

La semivida de eliminación de la lidocaína después de la inyección en bolo intravenoso es de 1,5 a 2 horas.

Las acciones farmacológicas de monoetilglicinaxilidida y glicinaxilidida son similares a las de la lidocaína, pero menos potentes. La monoetilglicinaxilidida tiene una semivida de aproximadamente 2,3 horas y la glicinaxilidida tiene una semivida de aproximadamente 10 horas, y puede acumularse después de la administración a largo plazo.

Sólo el 3% de la lidocaína se excreta sin cambios por los riñones. Alrededor del 73% de la lidocaína aparece en la orina como el metabolito 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina.

Población especial

Metilprednisolona

No se han realizado estudios farmacocinéticos para la metilprednisolona en poblaciones especiales.

Lidocaína

Insuficiencia Hepática

Tras la administración intravenosa, la semivida de la lidocaína es aproximadamente 3 veces más en los pacientes con insuficiencia hepática. Datos farmacocinéticos de lidocaína después de administraciones intraarticular, intrabursal e intraquística, para efecto local no se encuentran disponibles.

Insuficiencia Renal

La insuficiencia renal, leve a moderada (CLcr 30-60 mL/min) no afecta a la farmacocinética de la lidocaína, pero puede aumentar la acumulación del metabolito glicinaxilidida tras la administración intravenosa. Sin embargo, la depuración de la lidocaína disminuye aproximadamente a la mitad y su semivida es aproximadamente el doble con el aumento en la acumulación del metabolito glicinaxilidida, en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 mL/min).

La farmacocinética de la lidocaína y su principal metabolito, monoetilglicinaxilidida, no se modifica significativamente en pacientes en hemodiálisis, que reciben una dosis intravenosa de lidocaína.

Los datos farmacocinéticos de lidocaína para efecto local, después de administraciones intraarticular, intrabursal e intraquística no se encuentran disponibles.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Metilprednisolona

De acuerdo con estudios convencionales de farmacología de seguridad, la toxicidad de dosis repetidas, no se identificaron riesgos inesperados. Las toxicidades observadas en los estudios con dosis repetidas son las que se esperaba que ocurrieran con la exposición continuada a esteroides adrenocorticoides 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 una base de mg/m^2.

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 suleptanato de metilprednisolona no indujo una síntesis de ADN no programada en los hepatocitos de rata primarios entre 5 y 1000 µg/mL. Además, la revisión de los datos publicados indica que el farnesilato de prednisolona (PNF), 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 administra a ratas. A las ratas macho se les administró corticosterona en dosis de 0, 10 y 25 mg/kg/día mediante inyección subcutánea una vez al día durante 6 semanas y se aparearon con hembras no tratadas. La dosis alta se redujo a 20 mg/kg/día después del Día 15. Se observó una disminución de los tapones copulatorios, que puede haber sido secundaria a la disminución del peso de los órganos accesorios. Se redujo el número de implantes y fetos vivos.

Los corticosteroides han mostrado ser teratogénicos en muchas especies cuando se administran dosis equivalentes a la dosis humana. En estudios de reproducción animal, los glucocorticoides

tales como la metilprednisolona, han mostrado aumentar la incidencia de–malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas), la letalidad embriofetal (p. ej., aumento en las resorciones) y retraso del crecimiento intrauterino.

Lidocaína

Carcinogénesis

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la lidocaína.

El metabolito 2,6-xilidina, ha demostrado ser carcinogénico en ratas con una relevancia clínica desconocida, en relación con el uso a corto plazo/uso intermitente de lidocaína como anestésico local.

Mutagénesis

Según pruebas de genotoxicidad con lidocaína no hay evidencia de potencial mutagénico. El metabolito 2,6-xilidina, mostró un potencial genotóxico débil *in vitro* e *in vivo*.

Toxicidad reproductiva

Se llevó a cabo un estudio en ratas macho y hembra a las que se administraron de manera oral 30 mg/kg del peso corporal de lidocaína por día durante 8 meses. Durante ese período, se realizaron 3 apareamientos y se analizaron parámetros reproductivos para cada gestación, así como durante el desarrollo de la cría hasta el destete. No se detectaron reacciones.

Metilprednisolona con lidocaína

Carcinogénesis

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el riesgo carcinogénico.

Se descubrió que la LD_{50} de sólo lidocaína administrada de manera intraperitoneal a los ratones albinos era de 126 ± 4,6 mg/kg. El pretratamiento de estos ratones con dosis de metilprednisolona de hasta 0,5 mg/kg, no modificaron significativamente la toxicidad aguda de lidocaína.

Los estudios sobre la irritación aguda intraarticular en conejos albinos que usan 0,25 mL de acetato de metilprednisolona e hidrocloruro de lidocaína, acetato de metilprednisolona solo o salina durante cuatro días después de la inyección de una de estas sustancias no mostraron anormalidades significativas del líquido sinovial, las membranas sinoviales o las superficies de articulación de estas articulaciones.

Un estudio de seis semanas de toxicidad parenteral de seis semanas en ratas para caracterizar la toxicidad subaguda sistémica de una combinación de acetato de metilprednisolona y lidocaína no demostró otro hallazgo que no sea el atribuible al contenido de glucocorticoide del producto, ni tampoco se registraron cambios histológicos en estos animales que se le puedan atribuir al tratamiento solo con metilprednisolona o lidocaína.

Mutagénesis

No se han llevado a cabo estudios de genotoxicidad con la combinación de metilprednisolona y lidocaína (véase a continuación la genotoxicidad ya que se relaciona con los medicamentos individuales).

Toxicidad reproductiva

No se han llevado a cabo estudios de reproducción con la combinación de metilprednisolona y lidocaína (véase arriba la toxicidad reproductiva ya que se relaciona con los medicamentos individuales).

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Macrogol 3350, Alcohol bencílico, Cloruro de sodio, Cloruro de miristil-gamma-picolinio, Hidróxido de sodio para ajuste de pH, Ácido clorhídrico para ajuste de pH, Agua para inyectables, c.s.

6.2 Vida útil

24 meses

6.3 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a no más de 25 °C.

6.4 Naturaleza y contenido del recipiente

DEPO-MEDROL con Lidocaína está disponible en envases que contienen:
1 frasco ampolla de suspensión inyectable, acompañado de una jeringa desechable y dos agujas hipodérmicas

Documento de referencia utilizado para la actualización CDS v18.0

Para más información, se puede contactar con:
Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico

Teléfono 800392348