FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DEPO-MEDROL® SUSPENSIÓN INYECTABLE 40 mg/1 mL
METILPREDNISOLONA ACETATO

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

DEPO-MEDROL Suspensión Inyectable 40 mg/1 mL.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Metilprednisolona acetato 40 mg/1 mL.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión acuosa estéril inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

A. PARA ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR

Cuando no sea posible administrar terapia por vía oral, y la concentración, presentación y ruta de administración del medicamento se presten al tratamiento de la enfermedad, se indicará el uso intramuscular del DEPO-MEDROL, como se indica a continuación:

1. Desórdenes endocrinos

- Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria (hidrocortisona o cortisona es el medicamento de elección; los análogos sintéticos pueden usarse en conjunto con mineralocorticoides cuando corresponda; en la niñez, la suplementación con mineralocorticoides es de especial importancia).
- Insuficiencia adrenocortical aguda (hidrocortisona o cortisona es el medicamento de elección; la suplementación con mineralocorticoides puede ser necesaria, especialmente cuando se utilizan análogos sintéticos).
- En el preoperatorio y en caso de trauma o enfermedad grave, en pacientes con insuficiencia suprarrenal conocida o cuando la reserva adrenocortical es dudosa:

- Hiperplasia adrenal congénita.
- Tiroiditis no supurativa.
- Hipercalcemia asociada con cáncer.

2. Desórdenes reumatológicos

Como terapia adjunta para administración a corto plazo (para normalizar al paciente a través de un episodio agudo o exacerbación) en:

- Osteoartritis postraumática
- Epicondilitis
- Sinovitis de osteoartritis
- Tenosinovitis no específica aguda
- Artritis reumatoide, incluyendo artritis reumatoide juvenil (en casos seleccionados pueden requerir de tratamiento de mantención con dosis bajas)
- Artritis psoriásica
- Artritis gotosa aguda
- Espondilitis anquilosante
- Bursitis aguda y subaguda

3. Enfermedades del colágeno

Durante una exacerbación o como terapia de mantención en casos seleccionados de:

- Lupus eritematoso sistémico
- Dermatomiositis sistémica (polimiositis)
- Carditis reumática aguda

4. Enfermedades dermatológicas

- Pénfigo
- Dermatitis herpetiforme bullosa
- Eritema multiforme severo (Síndrome de Stevens Johnson)
- Dermatitis seborreica severa
- Dermatitis exfoliativa
- Micosis fungoide
- Psoriasis severa

5. Estados alérgicos

Control de condiciones alérgicas severas o incapacitantes intratables a las pruebas adecuadas de tratamientos convencionales en:

- Asma bronquial
- Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos
- Dermatitis de contacto
- Reacciones urticariales por transfusión
- Dermatitis atópica
- Edema laríngeo agudo no infeccioso (epinefrina es el medicamento de primera elección)
- Enfermedad del suero

6. Enfermedades oculares

Procesos inflamatorios y alérgicos severos agudos y crónicos que comprometan al ojo, tales

como:

- Herpes zóster oftálmico
- Iritis, iridociclitis
- Inflamación del segmento anterior
- Coriorretinitis
- Conjuntivitis alérgica
- Coroiditis y uveítis posterior difusa
- Úlceras alérgicas del borde corneal
- Neuritis óptica
- Queratitis
- Oftalmia simpática

7. Enfermedades gastrointestinales

Para ayudar al paciente a través de un período crítico de la enfermedad en:

- Colitis ulcerosa (tratamiento sistémico)
- Enteritis regional (tratamiento sistémico)

8. Enfermedades respiratorias

- Tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada cuando se usa concomitantemente con quimioterapia antituberculosa adecuada
- Sarcoidosis sintomática
- Beriliosis
- Síndrome de Loeffler no manejable por otros medios
- Neumonitis por aspiración

9. Desórdenes hematológicos

- Anemia hemolítica adquirida (autoinmune)
- Eritroblastopenia (anemia RBC)
- Trombocitopenia secundaria en adultos
- Anemia hipoplásica congénita (eritroide)

10. Enfermedades neoplásicas

Para el manejo paliativo de:

- Leucemias y linfomas en adultos
- Leucemia aguda en la infancia

11. Estados edematosos

Para inducir diuresis o remisión de la proteinuria en el síndrome nefrótico, sin uremia, de tipo idiopático o debido a lupus eritematoso.

12. <u>Misceláneos</u>

- Meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente al ser usado concurrentemente con quimioterapia antituberculosa adecuada.
- Triquinosis con compromiso neurológico o miocárdico.

B. PARA ADMINISTRACIÓN INTRASINOVIAL O EN TEJIDOS BLANDOS (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

DEPO-MEDROL está indicado como terapia adjunta para administración a corto plazo (para ayudar al paciente en un episodio agudo o exacerbación) de:

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

C. PARA ADMINISTRACIÓN INTRALESIONAL

DEPO-MEDROL está indicado para el uso intralesional en las siguientes condiciones:

Queloides, lesiones hipertróficas, infiltradas, e inflamatorias localizadas de:
- Liquen plano, placas psoriásicas
- Lupus eritematoso discoide
- Necrobiosis lipoidica diabética
- Granuloma anular
- Liquen simple crónico (neurodermatitis)
- Alopecia areata

La metilprednisolona acetato también puede ser útil en caso de tumores quísticos o de una aponeurosis o tendón (ganglios).

4.2 Dosificación y Administración

Debido a la posibilidad de que se presenten incompatibilidades físicas, la metilprednisolona acetato no debe diluirse ni mezclarse con otras soluciones.

A. Administración para efecto local

La terapia con DEPO-MEDROL no evita la necesidad de las medidas convencionales

empleadas usualmente. Aunque este método de tratamiento mejorará los síntomas, en ningún sentido es una cura, y la hormona no tiene ningún efecto sobre la causa de la inflamación.

1. **Artritis reumatoide y osteoartritis:** La dosis para la 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 se pueden repetir a intervalos que varían desde una a cinco o más semanas dependiendo del grado de alivio obtenido de la inyección inicial. Las dosis en la tabla siguiente se dan como guía general:

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

Procedimiento: Se recomienda que la anatomía de la articulación implicada sea revisada antes de intentar la inyección intraarticular. Para 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 calibre 20 a 24 (en una jeringa seca) se inserta rápidamente dentro de la cavidad sinovial. La infiltración de procaína es electiva. La aspiración de solo algunas gotas de líquido articular prueba que la aguja ha ingresado en el espacio articular. El sitio de inyección para cada articulación es determinado por la localización donde la cavidad sinovial es más superficial y tiene menos vasos grandes y nervios. Con la aguja en el sitio, se retira la jeringa de aspiración y se sustituye por una segunda jeringa que contiene la cantidad deseada de DEPO-MEDROL. El émbolo se tira hacia fuera levemente para aspirar el líquido sinovial y asegurarse que la aguja aún se encuentra en el espacio sinovial. Después de la inyección, la articulación se mueve suavemente algunas veces para ayudar a que se mezcle el líquido sinovial y la suspensión. El sitio se cubre con un apósito estéril pequeño.

Los sitios convenientes para la inyección intraarticular son las articulaciones de la rodilla, tobillo, muñeca, codo, hombro, falanges, y de la cadera. Puesto que suelen presentarse dificultades para ingresar a la articulación de la cadera, se deben tomar precauciones para evitar cualquier vaso sanguíneo grande en el área. Las articulaciones no convenientes para la inyección son aquellas que anatómicamente son inaccesibles, como por ejemplo las articulaciones de la columna y las que como la articulación sacroilíaca están desprovistas de espacio sinovial. Los fracasos del tratamiento suelen ser el resultado del fracaso para ingresar al espacio articular. Se logra muy poco o ningún beneficio mediante la inyección en el tejido

circundante. Si se presenta fracaso cuando existe la certeza que las inyecciones se han realizado dentro del espacio sinovial, según lo determinado por la aspiración del líquido, la repetición de las inyecciones suele ser vana.

La terapia local no altera el proceso de la enfermedad subyacente, y siempre que sea posible, se deberá utilizar una terapia comprensiva, incluyendo fisioterapia y corrección ortopédica.

Después de la terapia con corticosteroide intraarticular, se debe tener cuidado para evitar el uso excesivo de las articulaciones en las cuales se ha obtenido un beneficio sintomático. La negligencia en esta materia puede permitir un aumento en el deterioro articular que podría superar los efectos beneficiosos del esteroide.

Las articulaciones inestables no deben ser inyectadas. Las inyecciones intraarticulares repetidas pueden en algunos casos resultar en la inestabilidad de la articulación. Se sugiere realizar un seguimiento radiográfico en casos seleccionados para detectar la presencia de deterioro.

Si se utiliza un anestésico local antes de la inyección de DEPO-MEDROL, se deberá leer cuidadosamente el folleto de información del envase del anestésico y seguirse todas las precauciones.

2. **Bursitis**. El área alrededor del sitio de inyección se prepara de manera estéril, y se hace un piquete en el sitio con una solución de clorhidrato de procaína al 1%. Una aguja de calibre 20 a 24 adjunta a una jeringa seca se inserta en la bursa y se aspira el líquido. La aguja se deja en el sitio, y la jeringa de aspiración se cambia por una jeringa pequeña que contiene la dosis deseada. Después de la inyección, se retira la aguja y se aplica un pequeño apósito.

3. **Misceláneos: Ganglio, Tendinitis, Epicondilitis.** En el tratamiento de condiciones tales como tendinitis o tenosinovitis, luego de la aplicación de un antiséptico conveniente en la piel cubierta se deberá tener cuidado de inyectar la suspensión en la envoltura del tendón más que en la sustancia del tendón. El tendón se puede palpar fácilmente cuando se coloca sobre una camilla. Cuando se tratan condiciones tales como epicondilitis, el área de mayor sensibilidad se debe contornear cuidadosamente e infiltrarse la suspensión en dicha área. Para el ganglio de las envolturas del tendón, la suspensión se inyecta directamente en el quiste. En muchos casos, una sola inyección causa una disminución marcada en el tamaño del tumor quístico y puede afectar la desaparición. Obviamente se deberían cumplir las precauciones estériles usuales con cada inyección.

La dosis en el tratamiento de las diferentes condiciones de las estructuras tendinosas o bursales indicadas previamente, varía con la condición que está siendo tratada y rangos desde 4 a 30 mg. En condiciones recurrentes o crónicas, podría ser necesario repetir las inyecciones.

Se deben observar las precauciones estériles habituales con cada inyección.

4. **Inyecciones para efecto local en condiciones dermatológicas.** Después de la limpieza con un antiséptico apropiado como alcohol al 70%, se inyectan 20 a 60 mg en la

lesión. Puede ser necesario distribuir las dosis variando desde 20 a 40 mg mediante inyecciones locales repetidas en el caso de lesiones grandes. Se debe tener el cuidado de evitar la inyección de suficiente material como para causar blanqueo, desde que esto puede ser seguido por pequeñas escaras. Usualmente se usan de una a cuatro inyecciones, los intervalos entre las inyecciones que varían con el tipo de lesión que es tratada y la duración de la mejoría producida por la inyección inicial.

B. Administración para Efecto Sistémico.

La dosificación intramuscular variará con la condición a tratar. Cuando se emplea como sustituto temporal para la terapia oral, una sola inyección durante cada período de 24 horas de una dosis de la suspensión igual a la dosis oral diaria total de los comprimidos de MEDROL (metilprednisolona) suele ser suficiente. Cuando se desea un efecto prolongado, la dosis semanal se puede calcular multiplicando la dosis oral diaria por 7 y darla como una sola inyección intramuscular.

La dosificación se debe individualizar de acuerdo con la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente. Para infantes y niños, la dosificación recomendada tendrá que ser reducida, pero la dosificación debería manejarse por la severidad de la condición más que por la adherencia estricta a la proporción indicada por edad o peso corporal.

La terapia hormonal es adjunta a, y no un reemplazo de la terapia convencional. La dosificación debe ser disminuida o discontinuada gradualmente cuando el medicamento se ha administrado por más que algunos días. La severidad, el pronóstico y la duración prevista de la enfermedad y la reacción del paciente a la medicación son factores primarios en la determinación de la dosificación. Si ocurre un período de remisión espontánea en condiciones crónicas, el tratamiento debe ser discontinuado. Los estudios rutinarios del laboratorio, tales como análisis de orina, glucosa sanguínea postprandial de dos horas, determinación de la presión sanguínea y del peso corporal, y una radiografía de tórax deberán realizarse a intervalos regulares durante el tratamiento prolongado. Las radiografías del tracto gastrointestinal alto son deseables en pacientes con una historia de úlcera o dispepsia significativa.

En pacientes con el síndrome adrenogenital, podría ser adecuado el uso de una inyección intramuscular única de 40 mg cada dos semanas. Para el mantenimiento de pacientes con artritis reumatoide, la dosis intramuscular semanal variará desde 40 a 120 mg. La dosificación usual para los pacientes con lesiones dermatológicas beneficiadas con la terapia con corticoesteroides sistémicos es de 40 a 120 mg de metilprednisolona acetato administrados intramuscularmente a intervalos semanales de una a cuatro semanas. En dermatitis severa aguda debido a hiedra venenosa, se puede presentar alivio dentro de 8 a 12 horas después de la administración intramuscular de una dosis única de 80 a 120 mg. En dermatitis de contacto crónico podrían ser necesarias inyecciones repetidas a intervalos de 5 a 10 días. En dermatitis seborreica, una dosis semanal de 80 mg puede ser adecuada para controlar la condición.

Después de la administración intramuscular de 80 a 120 mg a pacientes asmáticos, el alivio puede presentarse dentro de 6 a 48 horas y persistir durante varios días a dos semanas.

Si los signos de estrés están asociados con la condición que está siendo tratada, se debería aumentar la dosificación de la suspensión. Si se requiere un efecto hormonal rápido de intensidad máxima, está indicada la administración intravenosa de succinato sódico de metilprednisolona altamente soluble.

4.3 Contraindicaciones

Se contraindica la metilprednisolona acetato:

- En pacientes con infecciones fúngicas sistémicas
- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación
- Para uso en la administración por ruta intratecal
- Para uso en la administración por ruta epidural
- Para uso en la administración por ruta intravenosa

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

4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo

Este producto no es adecuado para ser usado en dosis múltiples. A continuación de la administración de la dosis deseada, se deberán descartar toda suspensión remanente.

Mientras que los cristales de los esteroides adrenales suprimen las reacciones inflamatorias en la dermis, su presencia puede ocasionar desintegración de los elementos celulares y cambios fisicoquímicos en la sustancia base del tejido conectivo. Los cambios dérmicos y/o subdérmicos resultantes que se presentan infrecuentemente, pueden formar depresiones en la piel en el sitio de inyección. La extensión en la cual ocurre esta reacción variará con la cantidad de esteroide adrenal inyectado. La regeneración suele ser completa dentro de unos pocos meses o después que se han absorbido todos los cristales del esteroide adrenal.

Con el objeto de minimizar la atrofia dérmica y subdérmica, se deberá tener cuidado de no exceder las dosis recomendadas en las inyecciones. Cada vez que sea posible se deberían realizar múltiples inyecciones pequeñas dentro de la zona de la lesión. La técnica de la inyección intrasinovial e intramuscular debería incluir precauciones contra la inyección o filtración dentro de la dermis. Se debería evitar la inyección dentro del músculo deltoides debido a una alta incidencia de atrofia subcutánea.

La metilprednisolona acetato no debe administrarse por ninguna otra vía además de las enumeradas en la sección 4.1 Indicaciones Terapéuticas.

Es importante que, durante la administración de metilprednisolona acetato, se emplee la

técnica adecuada y se ponga cuidado en asegurar la colocación correcta del medicamento.

La administración por las vías intratecal/epidural se ha asociado a informes de reacciones médicas graves (ver sección 4.8 Reacciones Adversas). Se deben tomar medidas apropiadas para evitar inyección intravascular.

Advertencias y precauciones generales

Las siguientes precauciones adicionales se aplican a los corticosteroides parenterales: La inyección intrasinovial de un corticoesteroide puede producir efectos sistémicos, así como también locales.

Es necesario el examen apropiado de cualquier líquido articular presente para excluir un proceso séptico.

Un aumento marcado en el dolor acompañado por la hinchazón local, restricción adicional del movimiento articular, fiebre, y malestar son sugerentes de artritis séptica. Si esta complicación ocurre y el diagnóstico de sepsis se confirma, se deberá instituir la terapia antimicrobiana apropiada.

Se debe evitar la inyección local de un esteroide en una articulación previamente infectada.

Los corticosteroides no se deben inyectar en articulaciones inestables.

La técnica estéril es necesaria para prevenir infecciones y contaminación.

Se debe considerar la tasa más lenta de absorción para la administración intramuscular.

Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a infecciones

Los corticoesteroides pueden aumentar la susceptibilidad a infecciones, enmascarar algunos signos de infección, exacerbar las infecciones existentes, aumentar el riesgo de reactivación o exacerbación de infecciones latentes y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Podría presentarse una menor resistencia e incapacidad de localizar la infección cuando se usan corticoesteroides. Las infecciones con cualquier patógeno incluyendo infecciones virales, bacterianas, micóticas, protozoarias o helmínticas, en cualquier sitio del cuerpo, podrían estar asociadas con el uso de corticosteroides 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 también graves y en ocasiones fatales. Con el incremento en las dosis de corticoesteroides, aumenta la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

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 inmunitario 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.

No se debe utilizar la administración intrasinovial, intrabursal o intratendinosa para efectos locales en presencia de una infección aguda.

El rol de corticosteroides en el choque séptico ha sido polémico, ya que hay estudios anteriores que informan ambos efectos: beneficiosos y perjudiciales. Más recientemente, se ha sugerido que los corticosteroides suplementarios son beneficiosos para pacientes con choque séptico establecido que exhiben insuficiencia adrenal. Sin embargo, no se recomienda el uso rutinario en choque séptico. Una revisión sistemática de una alta dosis de corticosteroides en un tratamiento corto no respalda su uso. Sin embargo, los metaanálisis y una revisión sugieren que tratamientos más largos (5-11 días) de bajas dosis de corticosteroides pueden reducir la mortalidad.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides. Se podrían administrar vacunas muertas o inactivadas a los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides; sin embargo, es posible que se reduzca la respuesta a tales vacunas. Los procedimientos de inmunización mencionados podrían efectuarse en pacientes que reciben dosis no inmunosupresoras de corticoesteroides.

El uso de DEPO-MEDROL en tuberculosis activa debería ser restringido a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticosteroide se use para el manejo de la enfermedad en conjunto con el régimen antituberculoso adecuado.

Si se indican corticoesteroides en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a tuberculina, es necesario el monitoreo cercano ya que podría presentarse una reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticoesteroides, estos pacientes deberían recibir quimioprofilaxis.

Se ha reportado la ocurrencia del sarcoma de Kaposi en pacientes que recibían terapia con corticoesteroides. La discontinuación de los corticosteroides puede resultar en remisión clínica.

Efectos del sistema inmunitario

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

Efectos endocrinos

En pacientes bajo tratamiento con corticosteroides sometidos a cualquier estrés inusual, está indicado un aumento de la dosificación de corticoesteroides de acción rápida antes, durante

y después de la situación estresante.

Las dosis farmacológicas de corticosteroides administradas durante periodos prolongados pueden resultar en la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA, por sus siglas en inglés), también denominada insuficiencia adrenal secundaria. El grado y la duración de la insuficiencia adrenal producida varían según el paciente y depende de la dosis, frecuencia, tiempo de administración y duración de la terapia con glucocorticoides. Este efecto puede minimizarse con el uso de terapia a días alternos.

Además, puede ocurrir una insuficiencia adrenal aguda que desenlace en un resultado fatal si se detiene la administración de glucocorticoides de manera abrupta. Por lo tanto, la insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por el medicamento puede minimizarse mediante la reducción gradual de la dosificación. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir por meses después de la discontinuación de la terapia; por lo tanto, en cualquier situación de estrés que ocurre durante ese período, se deberá reinstituir la terapia hormonal. Puesto que la secreción de mineralocorticoides puede estar deteriorada, se deberá administrar concurrentemente sal y/o un mineralocorticoide.

También puede ocurrir un "síndrome de abstinencia", 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 que en lugar de, 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 esta enfermedad.

En pacientes con hipotiroidismo existe un efecto realzado de los corticosteroides.

Metabolismo y nutrición

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

Efectos psiquiátricos

Pueden aparecer trastornos psíquicos cuando se utilizan corticosteroides, variando desde euforia, insomnio, cambios del ánimo, cambios de la personalidad, y depresión severa a francas manifestaciones psicóticas. Además, la inestabilidad emocional existente o las tendencias psicóticas pueden ser agravadas por los corticosteroides.

Pueden ocurrir reacciones psiquiátricas adversas potencialmente agudas con esteroides sistémicos. Los síntomas generalmente emergen dentro de algunos 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 desintoxicación, aunque puede ser necesario un tratamiento

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

Efectos del 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 miopatía en la sección Efectos reumáticos a continuación).

Ha habido reportes de lipomatosis epidural en pacientes tomando corticosteroides, típicamente con el uso por tiempo prolongado de dosis elevadas.

Efectos oftálmicos

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

Los corticosteroides se deberían utilizar cautelosamente en pacientes con herpes simple ocular por peligro de perforación corneal.

La terapia con corticosteroides ha sido asociada con coriorretinopatía serosa central, que puede provocar desprendimiento retinal.

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 en 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.

Los corticosteroides sistémicos deben usarse con precaución 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 extrema precaución en pacientes que padezcan 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 encontradas durante la terapia; sin embargo, la terapia con glucocorticoides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica, por lo que puede ocurrir una perforación o 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, el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales se eleva.

Los corticosteroides se deben utilizar con precaución en colitis ulcerativa no específica, si hay una probabilidad inminente de perforación, absceso o de otra infección piógena. También se deberá tener precaución en diverticulitis, anastomosis intestinales primarias, úlcera péptica activa o latente, cuando se usan esteroides como terapia directa o adjunta.

Efectos hepáticos y biliares

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

Efectos reumáticos

Se ha informado una miopatía aguda por uso de altas dosis de corticosteroides, que ocurre generalmente en pacientes con trastornos de transmisión neuromuscular (por ej., miastenia gravis) o en pacientes que reciben terapia concomitante con anticolinérgicos, entre ellos, medicamentos de bloqueo neuromuscular (p. ej., pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede afectar los músculos oculares y respiratorios y puede resultar en cuadriparesia. Pueden ocurrir elevaciones de la creatinquinasa. 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 común, pero con poca frecuencia se reconocen reacciones adversas relacionadas con el uso de altas dosis de glucocorticoides en plazos largos.

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 extrema precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Investigaciones

Las dosis promedio y grandes de cortisona o hidrocortisona pueden causar elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua y excreción aumentada de potasio. Estos efectos ocurren con menor probabilidad con los derivados sintéticos excepto cuando son usados en dosis grandes. Podría ser necesaria la restricción de la sal en la dieta y suplementación de potasio. Todos los corticoesteroides aumentan la excreción del calcio.

Lesiones, 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 administrados con 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 generales

Se recomienda precaución en el tratamiento prolongado con corticosteroides en pacientes mayores, debido a un potencial riesgo aumentado de osteoporosis, así como un riesgo aumentado de retención de líquidos con posible hipertensión como resultado.

Puesto que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides dependen del tamaño de la dosis y la duración del tratamiento, se deberá tomar una decisión de riesgo/beneficio en cada caso individual en cuanto a dosis y la duración del tratamiento y si se debe usar terapia diaria o intermitente.

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

Crisis de feocromocitoma, que pueden ser potencialmente mortales, han sido informadas después de la 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.

En la experiencia poscomercialización, se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes con neoplasias malignas, incluidas neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos, luego del uso de corticosteroides sistémicos solos o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, como los pacientes con tumores que tienen una alta tasa de proliferación, una alta carga tumoral y una alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, deben ser monitoreados de cerca y deben tomarse las

precauciones adecuadas.

Uso en niños

Se debe observar cuidadosamente el crecimiento y el desarrollo de infantes y niños que reciben terapia con corticosteroides prolongada. Es posible que se anule el crecimiento en niños que reciben terapias prolongadas con dosis diarias divididas de glucocorticoides. Se debe restringir el uso de ese régimen a las indicaciones más urgentes.

Los infantes y niños que reciben una terapia prolongada con corticosteroides se encuentran en riesgo especial de aumento de presión intracraneal.

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños.

4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

La metilprednisolona es un sustrato de la enzima del citocromo P450 (CYP) 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 también son sustratos de CYP3A4, algunos de los cuales (así como otros medicamentos) se ha demostrado que alteran el metabolismo de glucocorticoides por la inducción (sobrerregulación) o la inhibición de la enzima CYP3A4 **(Tabla 1)**.

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 1)**.

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 aumento en la dosis de metilprednisolona para lograr el resultado deseado **(Tabla 1)**.

SUSTRATOS de CYP3A4: en presencia de otro sustrato de CYP3A4, la depuración hepática de metilprednisolona podría inhibirse o inducirse, lo que hace necesarios ajustes correspondientes de la dosis. Es posible que las reacciones adversas asociadas con la utilización de cada medicamento por separado, ocurran con mayor probabilidad con la coadministración **(Tabla 1).**

EFECTOS NO MEDIADOS POR CYP3A4: Otras interacciones y efectos que pueden ocurrir con metilprednisolona se describen en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Interacciones/efectos medicamentosos o con otras sustancias importantes con metilprednisolona

Clase o tipo de medicamento **- MEDICAMENTO o SUSTANCIA**	**Interacción o efecto**
Antibacteriano - ISONIAZIDA	INHIBIDOR CYP3A4. Además, hay un efecto potencial de la metilprednisolona en el índice de acetilación y en la depuración de isoniazida.
Antibiótico, antituberculoso - RIFAMPICINA	INDUCTOR AL 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 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. (Consulte la sección 4.4 Advertencias y Precauciones, Trastornos Reumáticos, 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 anticolinesterasas en miastenia gravis.
Antidiabéticos	Dado que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en la sangre, se puede requerir ajustes de dosis de los agentes antidiabéticos.
Antiemético - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DE CYP3A4

Clase o tipo de medicamento **- MEDICAMENTO o SUSTANCIA**	**Interacción o efecto**
Antifúngico - ITRACONAZOL -KETOCONAZOL	INHIBIDOR (y SUSTRATO) DE CYP3A4
Antivirales - PROTEASA DEL VIH INHIBIDORES	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	INHIBIDOR DE CYP3A4

Clase o tipo de medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción o efecto
-TROLEANDOMICINA	
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) - ASPIRINA a dosis elevadas (ácido acetilsalicílico)	1) Puede existir una mayor incidencia de sangrado y ulceración gastrointestinal cuando los corticosteroides se suministran con AINE. 2) La metilprednisolona puede aumentar la depuración de la aspirina en altas dosis. Esta disminución en los niveles séricos de salicilato puede conducir a un mayor riesgo de toxicidad por salicilato cuando se retira la metilprednisolona.
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, xantinas o agonistas beta2.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

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

Embarazo

Algunos estudios en animales han demostrado que, cuando se administran a la madre corticosteroides en dosis elevadas, pueden causar malformaciones fetales. Sin embargo, los corticosteroides no parecen causar anomalías congénitas cuando es dado a mujeres embarazadas. Como no se han realizado estudios adecuados de reproducción en humanos con metilprednisolona acetato, este medicamento debería consumirse durante el embarazo solo después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio para la madre y el feto.

Los corticosteroides cruzan 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 nacidos de mujeres que han recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deben observarse y evaluarse cuidadosamente en busca de signos de insuficiencia adrenal. Aunque la insuficiencia adrenal neonatal parece ser poco común en los bebés expuestos a corticosteroides en el útero, aquellos expuestos a considerables dosis de corticosteroides deben ser observados y evaluados atentamente para detectar si hay signos de insuficiencia adrenal.

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

Los corticosteroides no tienen efectos conocidos en el trabajo de parto.

Lactancia

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. Este medicamento debería consumirse durante la lactancia solo después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio para la madre y el lactante.

No se han realizado estudios reproductivos adecuados con corticosteroides en humanos. El uso de este medicamento en mujeres embarazadas, en etapa de lactancia, o en edad fértil requiere la evaluación de los beneficios del medicamento contra los posibles riesgos, tanto para la madre como para el embrión o feto.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

El efecto de los corticosteroides sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria no ha sido evaluado sistemáticamente. Las reacciones secundarias y adversas, tales como mareo, vértigo, alteraciones visuales y fatiga, son posibles después del tratamiento con corticosteroides. Si los pacientes se vieran afectados, no deberían conducir u operar maquinaria.

4.8 Reacciones Adversas

Se han reportado las siguientes reacciones adversas con las siguientes rutas de administración contraindicadas:

Intratecal/Epidural: Aracnoiditis, trastornos de la función gastrointestinal/disfunción de vejiga, dolor de cabeza, meningitis, paraparesia/paraplejia, convulsiones, perturbación sensorial.

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

Clase de órganos o sistemas	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones	Infección oportunista	No se conoce
	Infección	No se conoce
	Peritonitis[#]	No se conoce
	Infección en el sitio de aplicación	No se conoce
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Leucocitosis	No se conoce

Clase de órganos o sistemas	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad a medicamentos	No se conoce
	Reacción anafiláctica	No se conoce
	Reacción anafilactoide	No se conoce
Trastornos endocrinos	Cushingoide	No se conoce
	Supresión del eje suprarrenal pituitario hipotalámico	No se conoce
	Síndrome de retirada de esteroides	No se conoce
Trastornos del metabolismo y la alimentación	Acidosis metabólica	No se conoce
	Retención de sodio	No se conoce
	Retención de líquidos	No se conoce
	Alcalosis hipopotasémica	No se conoce
	Dislipidemia	No se conoce
	Disminución de la tolerancia a la glucosa	No se conoce
	Aumento de los requisitos de insulina (o agentes hipoglucemiantes orales en diabéticos)	No se conoce
	Lipomatosis	No se conoce
	Aumento del apetito (que puede resultar en un aumento de peso)	No se conoce
Trastornos psiquiátricos	Trastornos afectivos (incluyendo depresión, euforia, labilidad afectiva, dependencia al medicamento, ideación suicida)	No se conoce
	Trastornos psicóticos (incluyendo manías, delirios, alucinaciones y esquizofrenia)	No se conoce
	Trastorno mental	No se conoce
	Cambios de personalidad	No se conoce
	Estado de confusión	No se conoce
	Ansiedad	No se conoce
	Cambios de humor	No se conoce
	Conducta anormal	No se conoce
	Insomnio	No se conoce
	Irritabilidad	No se conoce
Trastornos del sistema nervioso	Lipomatosis epidural	No se conoce
	Aumento de la presión intracraneal (con papiledema [hipertensión intracraneal benigna])	No se conoce
	Convulsión	No se conoce
	Amnesia	No se conoce
	Trastornos cognitivos	No se conoce
	Mareos	No se conoce
	Dolor de cabeza	No se conoce
Trastornos oculares	Coriorretinopatía	No se conoce

Clase de órganos o sistemas	Termino de RAM	Frecuencia (%)
	Ceguera †	No se conoce
	Cataratas	No se conoce
	Glaucoma	No se conoce
	Exoftalmia	No se conoce
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	No se conoce
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles)	No se conoce
Trastornos vasculares	Trombosis	No se conoce
	Hipertensión	No se conoce
	Hipotensión	No se conoce
	Rubor	No se conoce
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Embolia pulmonar	No se conoce
	Hipo	No se conoce
Trastornos gastrointestinales	Úlcera péptica (con posible perforación de la úlcera péptica y hemorragia de la úlcera péptica)	No se conoce
	Perforación intestinal	No se conoce
	Hemorragia gástrica	No se conoce
	Pancreatitis	No se conoce
	Esofagitis ulcerativa	No se conoce
	Esofagitis	No se conoce
	Distensión abdominal	No se conoce
	Dolor abdominal	No se conoce
	Diarrea	No se conoce
	Dispepsia	No se conoce
	Náuseas	No se conoce
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	No se conoce
	Hirsutismo	No se conoce
	Petequias	No se conoce
	Equimosis	No se conoce
	Atrofia cutánea	No se conoce
	Eritema	No se conoce
	Hiperhidrosis	No se conoce
	Estrías cutáneas	No se conoce
	Erupción	No se conoce
	Prurito	No se conoce
	Urticaria	No se conoce
	Acné	No se conoce
	Hiperpigmentación de la piel	No se conoce
	Hipopigmentación de la piel	No se conoce
	Paniculitis	No se conoce
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Debilidad muscular	No se conoce
	Mialgia	No se conoce
	Miopatía	No se conoce
	Rabdomiólisis	No se conoce
	Atrofia muscular	No se conoce
	Osteoporosis	No se conoce
	Osteonecrosis	No se conoce

Clase de órganos o sistemas	Termino de RAM	Frecuencia (%)
	Fractura patológica	No se conoce
	Artropatía neuropática	No se conoce
	Artralgia	No se conoce
	Retraso del crecimiento	No se conoce
	Brote del dolor posterior a la inyección (después de inyecciones intraarticulares, periarticulares y de la vaina tendinosa)*	No se conoce
Trastornos del Sistema reproductivo y las mamas	Menstruación irregular	No se conoce
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Absceso estéril	No se conoce
	Problemas de cicatrización	No se conoce
	Edema periférico	No se conoce
	Fatiga	No se conoce
	Malestar	No se conoce
	Reacción en el punto de administración	No se conoce
Pruebas complementarias	Aumento de la presión intraocular	No se conoce
	Disminución de la tolerancia a los carbohidratos	No se conoce
	Disminución del potasio en sangre	No se conoce
	Aumento de calcio en la orina	No se conoce
	Aumento de la alanino aminotransferasa	No se conoce
	Aumento de la aspartato aminotransferasa	No se conoce
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	No se conoce
	Aumento de la urea en sangre	No se conoce
	Supresión de reacciones a pruebas cutáneas [*]	No se conoce
Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Fractura de compresión vertebral	No se conoce
	Rotura de tendones	No se conoce
Se han reportado las siguientes reacciones adversas 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. [†]Casos aislados de ceguera relacionada con el tratamiento intralesional alrededor del rostro y la cabeza [*] No es un término preferido de MedDRA [#] 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).		

4.9 Sobredosis

No existe un síndrome clínico de sobredosis aguda con metilprednisolona acetato.

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

La metilprednisolona es dializable.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La metilprednisolona es un potente esteroide antiinflamatorio. Tiene mayores propiedades antiinflamatorias que la prednisolona y una menor tendencia a inducir la retención de sodio y líquido.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Un estudio propio realizado con ocho voluntarios determinó la farmacodinámica de una única dosis de 40 mg de DEPO-MEDROL, administrada por vía intramuscular. El promedio de los picos de plasma individuales fue de 14,8 ± 8,6 ng/mL, el promedio de los tiempos de pico individuales fue 7,25 ± 1,04 horas, y el promedio de área bajo la curva (ABC) fue 1354,2 ± 424,1 ng/mL x h (días 1-21).

Distribución:
La metilprednisolona se distribuye ampliamente en los tejidos, cruza las barreras hematoencefálica, y se segrega en la leche materna. Su volumen de distribución aparente es aproximadamente 1,4 L/Kg. La unión a proteínas plasmáticas de metilprednisolona en humanos es de aproximadamente 77%.

Metabolismo:
En humanos, la metilprednisolona se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos; los más importantes son 20α-hidroximetilprednisolona y 20β-hidroximetilprednisolona. El metabolismo en el hígado ocurre principalmente mediante el CYP3A4. (Para obtener una lista de las interacciones farmacológicas basada en el metabolismo mediado por CYP4A4, consulte la sección 4.5, Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

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

Eliminación:
La semivida de eliminación media para el total de metilprednisolona oscila entre 1,8 y 5,2 horas. La depuración total es de aproximadamente 5 a 6 mL/min/kg.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

En base a estudios convencionales de seguridad farmacológica, de toxicidad de dosis repetidas, no se identificaron riesgos imprevistos. Las toxicidades observadas en los estudios con dosis repetidas son las que se esperaba que ocurrieran con la exposición continuada a esteroides adrenocorticoides exógenos.

Potencial carcinogénico:
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 acetónido de triamcinolona, 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.

Potencial mutagénico:
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* a 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 a 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 a entre 5 y 1.000 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* a 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 causan trastornos de 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.

Los corticosteroides han demostrado ser teratogénicos en muchas especies cuando es

administrado en dosis equivalentes a la humana. En estudios de reproducción animal, los glucocorticoides como la metilprednisolona han mostrado aumentar la incidencia de malformaciones (labio leporino, malformaciones esqueléticas), la letalidad embriofetal (p. ej., aumento en las resorciones) y retardo de crecimiento intrauterino.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Macrogol 3350, cloruro de sodio, cloruro de miristil gamma picolinio, solución de hidróxido de sodio 10% para ajuste de pH, solución de ácido clorhídrico al 10% para ajuste de pH, agua para inyectables c.s.

6.2 Incompatibilidades

Debido a posibles incompatibilidades físicas, la suspensión inyectable de DEPO-MEDROL no debe ser diluida o mezclada con otras soluciones.

6.3 Periodo de Eficacia

60 meses.

6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar a no más de 25 °C.

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

DEPO-MEDROL 40 mg/mL: Estuche de cartulina impresa que contiene 1 frasco ampolla de vidrio tipo I, etiquetado con tapón de goma de clorobutilo.

Documento de referencia utilizado para la actualización CDS Versión 21.0

Para más información, se puede contactar con:
Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Teléfono 800392348