

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Solu-medrol®
Metilprednisolona
Solución
500 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Solu-medrol®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Metilprednisolona

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada frasco ampula con liofilizado
contiene:

<i>Succinato sódico de metilprednisolona equivalente a de Metilprednisolona</i>	<i>500 mg</i>
---	---------------

Vehículo c.b.p

Cada frasco ampula con diluyente
contiene:

<i>Alcohol bencílico</i>	<i>75.62 mg</i>	<i>37.81 mg</i>
<i>Agua inyectable</i>	<i>8 mL</i>	<i>4 mL</i>

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Succinato de metilprednisolona está indicado para las siguientes situaciones:

Enfermedades endocrinas

- Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria (junto con mineralocorticoides cuando aplique).
- Insuficiencia adrenocortical aguda (la suplementación del mineralocorticoide puede ser necesario).
- Choque secundario a la insuficiencia adrenocortical, o choque sin respuesta a la terapia convencional cuando la insuficiencia cortical suprarrenal pueda estar presente (cuando la actividad del mineralocorticoide es indeseable).
- Preoperatoriamente y en el caso de la presencia de trauma o una enfermedad grave, en pacientes con insuficiencia adrenal conocida o cuando la reserva adrenocortical es dudosa.
- Hiperplasia adrenal congénita.
- Tiroiditis no supurativa.
- Hipercalcemia asociada con cáncer.

Enfermedades Reumáticas (como terapia coadyuvante para administración a corto plazo en el manejo de un episodio agudo o exacerbación)

- Osteoartritis postraumática.
- osteoartritis con sinovitis
- Artritis reumatoide, incluyendo artritis idiopática juvenil.
- Bursitis aguda y subaguda.
- Epicondilitis.
- Tenosinovitis aguda no específica.
- Artritis gotosa aguda.
- Artritis psoriásica.

- Espondilitis anquilosante.

Enfermedades de la Colágena y enfermedad por complejos inmunes (durante una exacerbación o como terapia de mantenimiento en casos seleccionados)

- Lupus eritematoso sistémico (y nefritis lúpica).
- Carditis reumática aguda.
- Dermatomiositis sistémica (polimiositis).
- Poliarteritis nodosa.
- Síndrome de Goodpasture.

Enfermedades dermatológicas

- Pénfigo.
- Eritema multiforme severo (Síndrome de Stevens-Johnson).
- Dermatitis exfoliativa.
- Psoriasis severa.
- Dermatitis herpetiforme bulosa.
- Dermatitis seborreica severa.
- Micosis fungoides.

Trastornos Alérgicos (Control de trastornos alérgicos severos o incapacitantes resistente a esquemas adecuados de tratamiento convencional)

- Asma bronquial.
- Dermatitis de contacto.
- Dermatitis atópica.
- Enfermedad del suero.
- Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos.
- Urticaria secundaria a transfusión.
- Edema Laríngeo Agudo no infeccioso.

Enfermedades Oftálmicas (control de alergias graves, agudas y crónicas y procesos inflamatorios donde se involucre a los ojos), tales como

- Herpes zoster oftálmico.
- Iritis, iridociclitis.
- Coriorretinitis.
- Uveítis y coroiditis posterior difusa.
- Neuritis óptica.
- Oftalmía simpática.
- Inflamación del segmento anterior.
- Conjuntivitis alérgica.
- Úlcera marginal corneal alérgica.
- Queratitis.

Enfermedades Gastrointestinales

Para el manejo del período crítico de la enfermedad en:

- Colitis ulcerativa.
- Enteritis local (terapia sistémica).

Enfermedades Respiratorias

- Sarcoidosis Sintomática.
- Beriliosis.
- Tuberculosis fulminante o diseminada (cuando se usa concomitantemente con quimioterapia antituberculosa apropiada).
- Síndrome de Löeffler no manejable por otros medios.
- Neumonitis por Aspiración.
- Neumonía severa por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con SIDA (como terapia adjunta cuando es dada dentro de las primeras 72 horas del tratamiento inicial antineumocistis).
- Exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Enfermedades Hematológicas

- Anemia hemolítica adquirida (autoinmune).
- Púrpura Trombocitopénica idiopática en adultos.
- Trombocitopenia secundaria en adultos.
- Eritroblastopenia.
- Anemia hipoplásica congénita (eritroide).

Enfermedades Neoplásicas

Para el manejo paliativo de

- Leucemia y linfomas en adultos.
- Leucemia infantil aguda.
- Para mejorar la calidad de vida en pacientes con cáncer terminal.

Estado Edematoso

- Para inducir diuresis o remisión de la proteinuria en el síndrome nefrótico, sin uremia.

Sistema Nervioso

- Edema cerebral de un tumor - primario o metastásico y/o asociado con terapia quirúrgica o de radiación.
- Exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple.
- Daño agudo a la médula espinal. El tratamiento debe iniciarse en las primeras ocho horas de haber sufrido la lesión.

Otras indicaciones

- Meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente (cuando se utiliza concurrentemente con la quimioterapia antituberculosa adecuada).
- Triquinosis con complicaciones neurológicas o del miocardio.
- Trasplante de órgano.
- Prevención de náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia del cáncer.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

La metilprednisolona tiene una farmacocinética lineal, independientemente de la vía de administración.

Absorción

Después de que se administraron 40 mg de una dosis intramuscular de succinato sódico de metilprednisolona a 14 hombres adultos voluntarios sanos, la concentración máxima promedio de 454 ng/mL fue alcanzada en una hora. A las 12 horas, la concentración de metilprednisolona en plasma había declinado a 31.9 ng/mL. La metilprednisolona no fue detectada 18 horas después de la dosificación. Basándose en el área bajo la curva concentración-tiempo una indicación del total del medicamento absorbido de succinato sódico de metilprednisolona intramuscular se encontró que era equivalente a la misma dosis administrada intravenosamente.

Los resultados de un estudio demostraron que el éster de succinato sódico de metilprednisolona es convertido rápida y extensamente a la fracción activa de metilprednisolona por todas las vías de administración. El nivel de absorción de metilprednisolona libre posterior a la administración IV e IM se encontró que era equivalente y significativamente mayor que los niveles después de la administración oral de metilprednisolona. Debido a que el grado de metilprednisolona absorbida después del tratamiento IV e IM fue equivalente independientemente de la mayor cantidad del éster de hemisuccinato que alcanzó la circulación general después de su administración IV, parece ser que el éster de hemisuccinato es convertido en el tejido después de una inyección IM con subsecuente absorción como metilprednisolona libre.

Distribución

La metilprednisolona es ampliamente distribuida en los tejidos, cruza la barrera hematoencefálica y es excretada en la leche materna. Su volumen de distribución aparente es de aproximadamente 1.4 L/kg. La unión a las proteínas del plasma de la metilprednisolona en humanos es aproximadamente 77%.

Metabolismo

La metilprednisolona en humanos es metabolizada en el hígado a metabolitos inactivos; siendo los principales la 20 α -hidroximetilprednisolona y la 20 β -hidroximetilprednisolona. El metabolismo en el hígado ocurre principalmente vía el CYP3A4. (Para obtener una lista de las interacciones entre medicamentos basado en el metabolismo mediado por CYP3A4, consulte la sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

La metilprednisolona, como muchos sustratos del CYP3A4, también puede ser un sustrato de la *p*-glicoproteína, proteína de transporte del cassette fijador de ATP (ABC), influenciando la distribución tisular y las interacciones con otras medicinas.

Eliminación

La vida media promedio de eliminación de la metilprednisolona total se encuentra en el rango de 1.8 a 5.2 horas. Su depuración total es de aproximadamente 5 a 6 mL/min/kg.

Propiedades Farmacodinámicas.

La metilprednisolona es un potente esteroide antiinflamatorio. Tiene mayor potencia antiinflamatoria que la prednisolona y menor tendencia a retener agua y sodio que esta última.

El succinato sódico de metilprednisolona tiene las mismas acciones metabólicas y antiinflamatorias que la metilprednisolona. Cuando se aplica en forma parenteral y en cantidades equimolares, los dos componentes son equivalentes en actividad biológica. La potencia relativa de succinato sódico de metilprednisolona y el succinato sódico de hidrocortisona, como indica la caída del conteo de eosinófilos, después de la administración intravenosa, es por lo menos de 4 a 1. Esto concuerda con la potencia relativa de la metilprednisolona e hidrocortisona por vía oral.

Se ha investigado el succinato sódico de metilprednisolona contra las lesiones agudas de médula espinal en dos Estudios Nacionales de Lesiones Agudas de la Médula Espinal (NASCIS 2 y 3) comparativos, aleatorizados y doble ciego. El efecto de la dosis alta de succinato sódico de metilprednisolona administrada en bolo inicial de 30 mg/kg IV durante 15 minutos, seguido por una infusión continua de 5.4 mg/kg/hora administrada 45 minutos después durante 24 horas, fue significativo en la recuperación neurológica al ser administrado en pacientes en un plazo de 8 horas después de la lesión (NASCIS 2) y la recuperación motora fue mayor en aquellos pacientes iniciados en el plazo de 3 a 8 horas a partir de la lesión y que fueron tratados con el mismo régimen durante 48 horas (NASCIS 3).

6. CONTRAINDICACIONES

El succinato sódico de metilprednisolona está contraindicado:

- En pacientes con infecciones micóticas sistémicas.
- En pacientes con hipersensibilidad a la metilprednisolona o a los componentes de la formulación.
- Para su uso por vía de administración intratecal.
- Para su uso por vía de administración epidural.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Efectos inmunosupresores/Aumento en la susceptibilidad a Infecciones

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunas señales de infección y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede haber una resistencia disminuida e incapacidad para localizar las infecciones cuando se estén usando corticosteroides. Las infecciones con cualquier patógeno incluyendo virus, bacterias, hongos, protozoarios o infecciones por helmintos, en cualquier sitio en el cuerpo, puede estar asociado con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, la inmunidad humoral, o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden ser graves y en ocasiones fatales. Al incrementar la dosis de los corticosteroides, aumenta la frecuencia de complicaciones infecciosas.

Las personas que reciben medicamentos que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a infecciones que las personas sanas. Por ejemplo, la varicela y el sarampión pueden tener una evolución más grave o incluso fatal en niños o adultos no inmunes que reciben corticosteroides.

La administración de vacunas vivas, o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciban dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas a pacientes que reciban dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede ser disminuida. Se pueden realizar procedimientos de inmunización indicados en pacientes que reciban dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.

El uso de corticosteroides en tuberculosis activa debe restringirse a aquellos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en donde los corticosteroides se usan para el manejo de la enfermedad en conjunto con el régimen antituberculoso adecuado.

Si los corticosteroides están indicados en pacientes con tuberculosis latente o con reactividad positiva a la tuberculina, se requiere de una observación cercana ya que se puede presentar la reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada de corticosteroides, estos pacientes deben recibir quimioprofilaxis.

Se ha reportado la presencia de sarcoma de Kaposi en pacientes que reciben terapia corticoesteroide. La discontinuación de los corticosteroides puede resultar en remisión clínica.

El papel de los corticosteroides en el choque séptico ha sido controversial, con los primeros estudios reportando efectos tanto benéficos como perjudiciales. Más recientemente, se ha sugerido que los corticosteroides complementarios son benéficos en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia adrenal. Sin embargo, su uso rutinario en choque séptico no es recomendado. Una revisión sistemática de un curso de tratamiento breve con corticosteroides en altas dosis no apoyó su uso. Sin embargo, una metaanálisis y una revisión sugieren que cursos más largos (5-11 días) de corticosteroides en bajas dosis podrían reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de vasopresores.

Efectos en el Sistema Inmune

Pueden ocurrir reacciones alérgicas. Debido a que en raras ocasiones se han presentado reacciones cutáneas y anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia con corticosteroides, se deben tomar las medidas de precaución apropiadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene un historial de alergias a cualquier medicamento.

Efectos endócrinos

En pacientes con terapia de corticosteroides sometidos a estrés inusual, está indicado el aumento de la dosificación de corticosteroides de acción rápida durante y después de la situación estresante.

Las dosis farmacológicas de los corticosteroides administradas por períodos prolongados pueden resultar en supresión hipotalámica-pituitaria-adrenal (HPA) (insuficiencia adrenocortical secundaria). El grado y duración de la insuficiencia adrenocortical producida es variable entre los pacientes y depende de la dosis, frecuencia, tiempo de administración y duración de la terapia glucocorticoide. Este efecto puede ser minimizado por el uso de terapia en días alternos.

Además, puede ocurrir insuficiencia adrenal aguda que produzca un resultado fatal si los glucocorticoides son retirados abruptamente.

Por lo tanto, la insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por el medicamento puede ser minimizada con 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 ocurra durante ese período, la terapia hormonal debe ser reinstituída.

También puede ocurrir un “síndrome de abstinencia” de esteroides, aparentemente no relacionado con insuficiencia adrenocortical después de la discontinuación abrupta de los glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas como: Anorexia, náusea, vómito, letargo, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso, y/o hipotensión. Se cree que estos efectos se deben al cambio súbito en la concentración de glucocorticoide más que a niveles bajos de corticoesteroide.

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

Los corticosteroides tienen un efecto más intenso en pacientes con hipotiroidismo.

Metabolismo y Nutrición

Los corticosteroides, incluyendo a la metilprednisolona, pueden aumentar la glucosa en la sangre, empeorar una diabetes preexistente y predisponer a personas que reciben terapia corticosteroide a largo-plazo a diabetes mellitus.

Efectos Psiquiátricos

Pueden aparecer perturbaciones psíquicas cuando se usan corticosteroides, que van desde euforia, insomnio, variaciones en el estado de ánimo, cambios de personalidad y depresión severa hasta manifestaciones psicóticas evidentes. Además, la inestabilidad emocional existente o las tendencias psicóticas pueden agravarse con los corticosteroides.

Pueden ocurrir reacciones psiquiátricas adversas potencialmente graves con esteroides sistémicos. Los síntomas típicamente aparecen a los pocos días o semanas de iniciar el tratamiento. La mayoría de las reacciones se recuperan después de la disminución o retiro de la dosis, aunque podría requerirse tratamiento específico. Se han reportado efectos psicológicos al momento de retirar los corticosteroides; se desconoce la frecuencia. Se debe sugerir a los pacientes/proveedores de asistencia médica buscar atención médica si el paciente desarrolla síntomas psicológicos, especialmente si se sospecha estado de ánimo deprimido o ideación suicida. Los pacientes/proveedores de asistencia médica deben estar alertas respecto a posibles trastornos psiquiátricos que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución/retiro de la dosis de esteroides sistémicos.

Efectos al sistema nervioso

Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos.

Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis. (Vea también la información sobre miopatía en la sección Efectos Musculoesqueléticos).

Aunque estudios clínicos controlados han mostrado que los corticosteroides son efectivos para acelerar la resolución de exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, no han mostrado que los corticosteroides afecten el resultado final o la historia natural de la enfermedad. Los estudios sí muestran que dosis relativamente altas de corticosteroides son necesarias para demostrar un efecto significativo.

Se han informado eventos médicos severos en asociación con las vías de administración intratecal/epidural (ver sección Reacciones adversas).

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

Efectos Oculares

Los corticosteroides deben usarse con precaución en los pacientes con herpes ocular simple por el riesgo de perforación corneal.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos, o aumento de la presión intraocular, que pueden resultar en glaucoma con posible daño a los nervios ópticos. El establecimiento de infecciones oculares fúngicas o virales secundarias también puede intensificarse en los pacientes que reciben glucocorticoides.

Se ha asociado la terapia con corticosteroides con coriorretinopatía serosa central que puede llevar a desprendimiento de retina.

Efectos Cardíacos

Los eventos adversos de los glucocorticoides en el sistema cardiovascular, como dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados con factores de riesgo cardiovascular existentes a efectos cardiovasculares adicionales, si se usan altas dosis y cursos prolongados. Es así que los corticosteroides deben usarse juiciosamente en dichos pacientes y se debe poner atención a la modificación del riesgo y al monitoreo cardíaco adicional en caso necesario. La dosis baja y la terapia

en días alternos pueden reducir la incidencia de complicaciones en la terapia corticosteroide.

Existen reportes de arritmias cardíacas, y/o colapso circulatorio, y/o paro cardiorrespiratorio después de la administración rápida de altas dosis intravenosas de succinato sódico de metilprednisolona (más de 0.5 g administrados en un período de menos de 10 minutos). Se ha reportado bradicardia durante o después de la administración de dosis grandes de succinato sódico de metilprednisolona y puede estar no relacionado a la velocidad o duración de infusión.

Los corticosteroides sistémicos deben usarse con precaución y solo si es estrictamente necesario, en caso de insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos vasculares

Se ha informado la incidencia de trombosis, incluido el tromboembolismo venoso, con corticosteroides. Como resultado de esto, los corticosteroides deben administrarse con precaución en pacientes que padezcan trastornos tromboembólicos o que puedan tener predisposición a padecerlos.

Los esteroides deberán usarse con precaución en pacientes con hipertensión.

Efectos Gastrointestinales

Las dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe un acuerdo universal sobre si los corticosteroides por sí mismos son responsables de úlceras pépticas encontradas durante la terapia; sin embargo, la terapia con glucocorticoides puede enmascarar los síntomas de la úlcera péptica de tal modo que puede ocurrir perforación o hemorragia sin dolor considerable. El tratamiento con glucocorticoides puede enmascarar peritonitis, signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales tales como perforación, obstrucción o pancreatitis. En combinación con AINEs, aumenta el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales.

Los corticosteroides deben usarse con precaución en la colitis ulcerativa no específica, si hay probabilidad de perforación o absceso inminente, u otra infección piógena, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente o úlcera péptica activa o latente.

Efectos hepatobiliares

Es posible que se generen lesiones hepáticas inducidas por medicamentos, tales como la hepatitis aguda, a partir de la administración cíclica con pulsos por vía intravenosa de metilprednisolona (a menudo en dosis de 1 g/día). El tiempo a la aparición de la hepatitis aguda puede ser de varias semanas o más. Se ha observado resolución de este evento adverso después de la suspensión del tratamiento.

Efectos Musculoesqueléticos

Se ha reportado miopatía aguda con el uso de dosis altas de corticosteroides y ocurren más a menudo en pacientes con trastornos de transmisión neuromuscular (p. ej., miastenia gravis), o en pacientes que reciben terapia concomitante con anticolinérgicos, tales como medicamentos de bloqueo neuromuscular (p. ej., pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede involucrar los músculos oculares y respiratorios y puede producir cuadriparesia. Puede elevarse la creatina cinasa. La mejoría clínica o recuperación después de detener el corticosteroide pueden requerir semanas a años.

La osteoporosis es un efecto adverso común pero infrecuentemente reconocido asociado con el uso a largo-plazo de grandes dosis de glucocorticoide.

Trastornos renales y urinarios

Se requiere precaución en pacientes con esclerosis sistémica porque se ha observado una mayor incidencia de crisis renal esclerodérmica con corticosteroides, incluida la metilprednisolona.

Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Investigaciones

Las dosis promedio y altas de hidrocortisona o cortisona pueden causar elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua y mayor excreción de potasio. Es menos probable que ocurran estos efectos con derivados sintéticos excepto cuando se usan en altas dosis. Puede ser necesario restringir la sal en la dieta y recomendar suplementos de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento

Los corticosteroides sistémicos no están indicados y por ende no deben ser usados para tratar lesiones traumáticas cerebrales. Un estudio multicéntrico reveló una mayor mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en pacientes que recibieron succinato sódico de metilprednisolona en comparación con el placebo. No se ha establecido una asociación causal con el tratamiento con succinato sódico de metilprednisolona.

Otros

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

Se debe usar la dosis más baja posible de corticosteroide para controlar el padecimiento bajo tratamiento y cuando la reducción de la dosis sea posible, la disminución debe ser gradual.

La aspirina y los agentes no esteroides antiinflamatorios deben usarse con precaución al combinarlos con corticosteroides.

Se ha reportado crisis de feocromocitoma, lo cual puede ser fatal, después de la administración de corticosteroides sistémicos. Solo deben administrarse corticosteroides a pacientes con sospecha de feocromocitoma o en quienes se haya identificado después de una evaluación riesgo/beneficio apropiada.

Uso en niños

El conservador alcohol bencílico se ha asociado con eventos adversos graves, incluyendo el “síndrome de jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis terapéuticas normales de este producto comúnmente proporcionan cantidades de alcohol bencílico que son sustancialmente menores que las informadas en asociación con el “síndrome de jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual se produce la toxicidad. El riesgo de toxicidad con alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y riñón para detoxificar el químico. Los infantes prematuros y de bajo peso al nacer son más propensos a desarrollar la toxicidad.

Se debe observar cuidadosamente el crecimiento y desarrollo de infantes y niños bajo terapia corticosteroide prolongada. El crecimiento puede ser suprimido en los niños que reciben terapia glucocorticoide, diaria con dosis dividida, a largo-plazo y el uso de dicho régimen debe limitarse a las indicaciones más urgentes. La terapia glucocorticoide en días alternos generalmente evita o minimiza este efecto secundario.

Los infantes y niños bajo terapia corticosteroide prolongada se encuentran bajo riesgo especial de elevación de la presión intracraneal.

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños.

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

Efectos sobre la capacidad de manejar o usar maquinaria

El efecto de los corticosteroides sobre la habilidad de manejar o usar máquinas no ha sido sistemáticamente evaluado. Efectos no deseados como mareo, vértigo, trastornos visuales y fatiga son posibles después del tratamiento con corticosteroides. Si los pacientes son afectados, no deben manejar ni operar maquinaria.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Estudios en animales han mostrado que, cuando se administran los corticosteroides a la madre en altas dosis, pueden causar malformaciones fetales. Sin embargo, los corticosteroides aparentemente no causan anomalías congénitas cuando se administra a mujeres embarazadas. Dado que no se han realizado estudios reproductivos adecuados en humanos con succinato sódico de metilprednisolona,

este medicamento debe usarse durante el embarazo sólo después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo para la madre y el feto.

Algunos corticosteroides cruzan fácilmente la placenta. Un estudio retrospectivo reportó una mayor incidencia de menor peso al nacimiento en infantes nacidos de madres que recibían corticosteroides. En los seres humanos, el riesgo de bajo peso al nacer parece estar relacionado con la dosis y puede disminuir con la administración de una dosis más baja de corticosteroides. Lactantes nacidos de madres que recibieron dosis considerables de corticosteroides durante el embarazo deben observarse cuidadosamente en busca de signos de insuficiencia adrenal, aunque la insuficiencia adrenal neonatal aparentemente es rara en infantes que fueron expuestos *in utero* a corticosteroides.

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

Se han observado cataratas en infantes nacidos de madres tratadas con corticosteroides a largo-plazo durante el embarazo.

El alcohol bencílico puede atravesar la placenta. (Ver sección Precauciones generales).

Lactancia

Los corticosteroides son excretados en la leche materna.

Los corticosteroides distribuidos en la leche materna pueden suprimir el crecimiento e interferir con la producción de glucocorticoides endógenos en infantes lactantes. Este producto debe utilizarse durante la lactancia sólo después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo para la madre y el niño.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Se han informado las siguientes reacciones adversas con las siguientes vías de administración contraindicadas: Intratecal/Epidural: Aracnoiditis, trastorno gastrointestinal funcional/disfunción de la vejiga, cefalea, meningitis, paraparesis/paraplejía, convulsiones, trastornos sensoriales.

Tabla 1. Tabla de reacciones adversas

Clase de sistema u órgano (MedDRA v. 18.0)	Reacciones Adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infección, Infección oportunista, Peritonitis#.
<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>	Leucocitosis.
<i>Trastornos del sistema inmune</i>	Hipersensibilidad al medicamento (reacción anafilactoide, reacción anafiláctica).
<i>Trastornos endócrinos</i>	Síndrome de Cushing, Hipopituitarismo. Síndrome de abstinencia de esteroides.
<i>Trastornos nutricionales y del metabolismo</i>	Acidosis Metabólica; retención de sodio, retención de líquidos, alcalosis hipocalémica, dislipidemia, tolerancia alterada a la glucosa, aumento del requerimiento de insulina (o agentes hipoglucémicos orales en pacientes diabéticos), lipomatosis, aumento del apetito (que puede resultar en un aumento de peso).
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Trastorno afectivo (que incluye labilidad afectiva, depresión, euforia, dependencia farmapsicológica, tendencias suicidas), trastorno psicótico (incluyendo manía, delirio, alucinación, esquizofrenia), trastorno mental, cambio de personalidad; estado confusional, ansiedad, cambios en el estado de ánimo, comportamiento anormal, insomnio, irritabilidad.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Lipomatosis epidural, presión intracraneal aumentada (con papiledema [hipertensión intracraneal benigna]), convulsiones, amnesia, trastorno cognitivo, mareo, cefalea.
<i>Trastornos oculares</i>	Coriorretinopatía, cataratas, glaucoma, exoftalmos.
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>	Vértigo.
<i>Trastornos cardíacos</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles), arritmia.

Tabla 1. Tabla de reacciones adversas

Clase de sistema u órgano (MedDRA v. 18.0)	Reacciones Adversas
Trastornos vasculares	Trombosis, Hipertensión, hipotensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Embolia pulmonar, Hipo.
Trastornos gastrointestinales	Úlcera péptica (con posible perforación y hemorragia), perforación del intestino, hemorragia gástrica, pancreatitis, esofagitis ulcerativa, esofagitis, distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náusea.
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis [†] .
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Angioedema, hirsutismo, petequias, equimosis, atrofia cutánea, eritema, hiperhidrosis, estrías cutáneas, exantema, prurito, urticaria, acné, hipopigmentación cutánea.
Trastornos Musculo-esqueléticos y Tejidos Conectivos	Debilidad muscular, mialgias, miopatía, atrofia muscular, osteoporosis, osteonecrosis, fracturas patológicas, artropatía neuropática, artralgias, retraso en el crecimiento.
Trastornos del sistema reproductivo y de mamas	Menstruación irregular.
Trastornos generales y del sitio de administración	Deterioro del proceso de curación, edema periférico, fatiga, malestar, reacción en el sitio de la inyección.
Investigaciones	Aumento de la presión intraocular, tolerancia a los carbohidratos disminuida, potasio sanguíneo disminuido, aumento de calcio en la orina, aumento en la alanina transaminasa (ALT, TGP), aumento en la aspartato transaminasa (AST, TGO), fosfatasa alcalina en sangre aumentada, aumento de urea en la sangre supresión de las reacciones a las pruebas cutáneas*.
Lesión, envenenamiento y complicaciones del proceso	Fractura por compresión de la medula espinal, ruptura de tendón.

* No es un término preferido de MedDRA.

† Se han informado casos de hepatitis con la administración por vía intravenosa (ver sección Precauciones generales).

Peritonitis puede ser el principal signo o síntoma de un trastorno gastrointestinal ya sea como perforación, obstrucción o pancreatitis (ver sección Precauciones generales).

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La Metilprednisolona es un sustrato de la enzima citocromo P450 (CYP) y es metabolizada principalmente por la enzima CYP3A4. La CYP3A4 es la enzima dominante de la subfamilia CYP más abundante en el hígado de los humanos adultos. Cataliza la hidroxilación-6 β de los esteroides, el paso metabólico esencial de la Fase I para los corticosteroides endógenos y sintéticos. Muchos otros compuestos son también sustratos de la CYP3A4, algunos de los cuales (igual que otros medicamentos) han mostrado alterar el metabolismo glucocorticoide por inducción (sobrerregulación) o inhibición de la enzima CYP3A4.

INHIBIDORES DE CYP3A4 – los medicamentos que inhiben la actividad de la CYP3A4 generalmente disminuyen la depuración hepática y aumentan la concentración en el plasma de medicamentos del sustrato CYP3A4, como la metilprednisolona. En presencia de un inhibidor de la CYP3A4, la dosis de metilprednisolona puede requerir ajuste para evitar toxicidad por esteroides.

INDUCTORES DE CYP3A4 – los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4 generalmente aumentan la depuración hepática, lo cual resulta en una menor concentración en el plasma de medicamentos que son sustratos de la CYP3A4. La administración concomitante puede requerir un aumento en la dosis de metilprednisolona para alcanzar el resultado deseado.

SUSTRATOS DE CYP3A4 – En presencia de otro sustrato de la CYP3A4, la depuración hepática de la metilprednisolona puede verse afectada, con los ajustes necesarios correspondientes de la dosis. Es posible que eventos adversos asociados con el uso de cualquiera de los medicamentos de modo independiente tienda más a ocurrir con la administración concomitante.

EFFECTOS NO MEDIADOS POR-CYP3A4 – Otras interacciones y efectos que ocurren con la metilprednisolona se describen en la Tabla 2 a continuación.

La Tabla 2 muestra una lista y descripciones de los efectos o interacciones de los medicamentos más comunes y/o clínicamente importantes con la metilprednisolona.

Tabla 2. Interacciones/efectos importantes del medicamento o sustancia con metilprednisolona

Clase o Tipo de Medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción/Efecto
Antibacterianos - ISONIAZIDA	INHIBIDOR DE LA CYP3A4. Además, existe un efecto potencial de la metilprednisolona para aumentar la tasa de acetilación y depuración de la isoniazida.
Antibiótico, Antituberculoso - RIFAMPICINA	INDUCTOR DE CYP3A4.
Anticoagulantes (oral)	El efecto de la metilprednisolona en los anticoagulantes orales es variable. Existen reportes de mayores y menores efectos de los anticoagulantes cuando se administran concurrentemente con corticosteroides. Por lo tanto, los índices de coagulación deben ser monitoreados para mantener los efectos anticoagulantes deseados.
Anticonvulsivos - CARBAMAZEPINA	INDUCTOR DE CYP3A4 (y SUSTRATO).
Anticonvulsivos - FENOBARBITAL - FENITOINA	INDUCTOR DE CYP3A4.
Anticolinérgicos - BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES	Los corticosteroides pueden influenciar el efecto de los anticolinérgicos. 1) Se ha reportado una miopatía aguda con el uso concomitante de altas dosis de corticosteroides y anticolinérgicos, como los medicamentos bloqueadores neuromusculares. (Ver sección Precauciones generales). 2) Se ha reportado antagonismo de los efectos de bloqueo neuromuscular de pancuronio y vecuronio en pacientes que toman corticosteroides. Esta interacción puede esperarse con todos los bloqueadores neuromusculares competitivos.
Anticolinesterasas	Los esteroides pueden reducir los efectos de las anticolinesterasas en miastenia grave.
Antidiabéticos	Debido a que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en sangre, pueden requerirse ajustes de la dosis de agentes antidiabéticos.
Antieméticos - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBIDORES DE CYP3A4 (y SUSTRATOS).
Antifúngicos - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	INHIBIDORES DE CYP3A4 (y SUSTRATOS).
Antivirales -INHIBIDORES DE PROTEASA VIH	INHIBIDORES DE CYP3A4 (y SUSTRATOS). 1. Los inhibidores de proteasa, como indinavir y ritonavir, pueden aumentar las concentraciones de corticosteroides en el plasma. 2. Los corticosteroides pueden inducir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa VIH, dando como resultado concentraciones en plasma reducidas.
Inhibidores de aromatasa - AMINOGLUTETIMIDA	La supresión adrenal inducida por aminoglutetimida puede exacerbar los cambios endócrinos causados por el tratamiento glucocorticoide prolongado.
Bloqueador del Canal de Calcio - DILTIAZEM	INHIBIDOR DE CYP3A4 (y SUSTRATO).
Anticonceptivos (orales)	

Clase o Tipo de Medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción/Efecto
- ETINILESTRADIOL/ NORETINDRONA	INHIBIDOR DE CYP3A4 (y SUSTRATO).
- JUGO DE TORONJA	INHIBIDOR DE CYP3A4.
Inmunosupresor - CICLOSPORINA	INHIBIDOR DE CYP3A4 (y SUSTRATO). 1) Ocurre inhibición mutua del metabolismo con el uso concurrente de ciclosporina y metilprednisolona, que puede aumentar las concentraciones en el plasma de cualquiera de ambos medicamentos . Por lo tanto, es posible que los eventos adversos asociados con el uso de cualquiera de estos medicamentos independientemente tiendan más a ocurrir con la administración concomitante. 2) Se han reportado convulsiones con el uso concurrente de metilprednisolona y ciclosporina.
Inmunosupresores - CICLOFOSFAMIDA - TACROLIMUS	SUSTRATOS DE CYP3A4.
Antibacteriano Macrólidos - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	INHIBIDORES DE CYP3A4 (y SUSTRATOS).
Antibacteriano Macrólido - TROLEANDOMICINA	INHIBIDOR DE CYP3A4.
AINEs (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) - dosis alta de ASPIRINA (ácido acetilsalicílico)	1) Puede haber mayor incidencia de sangrado gastrointestinal y ulceración cuando los corticosteroides son administrados con AINEs. 2) La metilprednisolona puede aumentar la depuración de la aspirina en altas dosis, lo que puede llevar a una disminución en los niveles séricos de salicilato. La discontinuación del tratamiento con metilprednisolona puede llevar a un aumento en los niveles séricos del salicilato, lo que podría causar un aumento en el riesgo de la toxicidad por salicilato.
Agentes que contribuyen a la pérdida de potasio	Cuando los corticosteroides son administrados concomitantemente con agentes que contribuyen a la pérdida de potasio (p. ej., diuréticos), los pacientes deben ser observados de cerca para detectar el desarrollo de hipopotasemia. También existe mayor riesgo de hipocalcemia con el uso concurrente de corticosteroides con anfotericina B, xantinas, o agonistas beta 2.

Incompatibilidades

Para evitar problemas de compatibilidad y estabilidad, se recomienda administrar el succinato sódico de metilprednisolona separadamente de otros componentes que son administrados por la vía de administración IV. Los medicamentos que son físicamente incompatibles en solución con el succinato sódico de metilprednisolona incluyen, pero no están limitados al, alopurinol sódico, hidrocloreuro de doxapram, tigeciclina, hidrocloreuro de diltiazem, gluconato de calcio, bromuro de vecuronio, bromuro de rocuronio, besilato de cisatracurio, glicopirrolato y propofol.

La compatibilidad y estabilidad IV de soluciones de succinato sódico de metilprednisolona y con otros medicamentos en mezclas IV es dependiente del pH de la mezcla, concentración, tiempo, temperatura y la capacidad de la metilprednisolona de solubilizarse ella misma. Por lo tanto, para evitar problemas de compatibilidad y estabilidad, cuando sea posible, se recomienda administrar succinato sódico de metilprednisolona separadamente de otros medicamentos y a través de una cámara de medicación IV, o como una solución IV “piggy-back”.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Aumento en la alanina transaminasa (ALT, TGP), aspartato transaminasa (AST, TGO) y fosfatasa alcalina en sangre aumentada, presión intraocular aumentada, tolerancia a los carbohidratos disminuida, potasio sanguíneo disminuido, calcio en orina disminuido.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Con base en estudios convencionales de seguridad farmacológica y toxicidad por dosis repetidas, no se identificaron riesgos inesperados. Las toxicidades observadas en los estudios de dosis repetida son las que se espera que ocurran con la exposición continua a esteroides adrenocorticales exógenos.

Carcinogénesis

La metilprednisolona no ha sido evaluada formalmente en estudios de carcinogenicidad en roedores. Se han obtenido resultados variables con otros glucocorticoides probados en cuanto a la carcinogenicidad en ratones y ratas. Sin embargo, los datos publicados indican que varios glucocorticoides relacionados, incluyendo budesónida, prednisolona, acetónido de triamcinolona pueden aumentar la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares tras la administración oral en el agua potable a ratas macho. Estos efectos tumorigénicos ocurrieron en dosis que fueron menores que las dosis clínicas típicas en mg/m².

Mutagénesis

La metilprednisolona no ha sido formalmente evaluada para genotoxicidad. Sin embargo, el sulfonato de metilprednisolona, el cual es estructuralmente similar a la metilprednisolona no fue mutagénico con o sin activación metabólica en cepas de *Salmonella typhimurium* en 250 a 2000 µg/placa, o en un ensayo de mutación génica de células de mamífero usando células de ovario de hámster chino en 2000 a 10.000 µg/mL. El sulfonato de metilprednisolona no indujo la síntesis de ADN no programada en hepatocitos primarios de rata en 5 a 1.000 µg/mL. Por otra parte, una revisión de los datos publicados indica que el farnesilato de prednisolona (PNF), que es estructuralmente similar a la metilprednisolona, tampoco fue mutagénico con o sin activación metabólica en cepas de *Salmonella typhimurium* y en cepas de *Escherichia coli* en 312 a 5.000 µg/placa. En una línea celular de fibroblastos de hámster chino, PNF produjo un ligero aumento en la incidencia de aberraciones cromosómicas estructurales con activación metabólica en la concentración más alta probada 1,500 µg/mL.

Toxicidad reproductiva

Se ha demostrado que los corticosteroides reducen la fertilidad cuando se administró en ratas. Se administraron dosis de corticosterona de 0, 10 y 25 mg/kg/día a ratones macho, administradas por vía subcutánea una vez al día durante 6 semanas, posteriormente se aparearon con hembras no tratadas. La dosis más alta se redujo a 20 mg/kg/día después del día 15. Se observó una disminución en los tapones copulatorios, que pudo haber sido secundaria a la disminución de peso de los órganos accesorios. El número de implantaciones y fetos vivos se redujeron.

Los corticosteroides han mostrado ser teratogénicos en muchas especies cuando se administran a dosis equivalentes a la dosis humana. En estudios de reproducción animal, los glucocorticoides tales como metilprednisolona han mostrado un aumento en la incidencia de malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas) letalidad embrio-fetal (p. ej., aumento de resorciones) y retardo en el crecimiento intrauterino.

Fertilidad

Los corticosteroides han mostrado afectar la fertilidad en estudios con animales (Ver sección Precauciones en relación con carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El succinato sódico de metilprednisolona puede administrarse por inyección intravenosa (IV) o infusión, o por inyección intramuscular (IM). El método de preferencia para el uso inicial de emergencia es inyección IV. La dosificación puede reducirse para los infantes y niños pero debe seleccionarse basada en la severidad de la condición y la respuesta del paciente en lugar de en la edad o peso del paciente. La dosificación pediátrica no debe ser menor de 0.5 mg/kg cada 24 horas.

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

Se debe utilizar la dosis más baja posible de corticosteroides para controlar la afección en tratamiento durante un período mínimo. La dosificación de mantenimiento adecuada se debe determinar al disminuir

la dosificación inicial del medicamento con disminuciones pequeñas en intervalos de tiempo adecuados hasta alcanzar la dosificación más baja, la cual mantendrá una respuesta clínica adecuada.

Si se debe detener la administración del medicamento después de un tratamiento a largo plazo, se debe suspender gradualmente, no abruptamente (consulte la sección Precauciones Generales).

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

Como un tratamiento complementario contra afecciones potencialmente mortales, administre 30 mg/kg IV durante un período de al menos 30 minutos. La dosis se puede repetir cada 4 a 6 horas por hasta 48 horas.

Los pulsos IV de metilprednisolona, que constan de la administración de 250 mg/día o más durante algunos días (usualmente ≤ 5 días), pueden ser adecuados durante episodios de exacerbación o afecciones sin respuesta al tratamiento estándar, como: trastornos reumáticos, lupus eritematoso sistémico, estados edematosos, como glomerulonefritis o nefritis lúpica. En esclerosis múltiple sin respuesta al tratamiento estándar (o durante los episodios de exacerbación), administre pulsos de 500 mg/día o 1000 mg/día de 3 a 5 días durante 30 minutos.

Como un tratamiento complementario sobre otras afecciones, la dosis inicial variará desde 10 mg a 500 mg IV, según la afección clínica. Las dosis más grandes pueden ser necesarias para el manejo terapéutico a corto plazo de afecciones agudas severas. Las dosis iniciales de hasta 250 mg se deben administrar vía IV durante un período de al menos 5 minutos, mientras las dosis más altas se deben administrar durante al menos 30 minutos. Las dosis subsecuentes se deben administrar por vía IV o IM en intervalos dictados según la respuesta del paciente y la afección clínica.

Para evitar problemas de compatibilidad y de estabilidad, se recomienda que el succinato sódico de metilprednisolona se administre separadamente de otros medicamentos siempre sea posible, como inyección directa IV, a través de un dispositivo de administración/medicación IV, como una solución IV "piggy-back" o con una bomba de infusión.

Preparación de las Soluciones

Para preparar las soluciones para la infusión intravenosa, primero reconstituya succinato sódico de metilprednisolona solución inyectable en el frasco ampula. La terapia se puede iniciar administrando el succinato sódico de metilprednisolona intravenosamente en un período de por lo menos cinco minutos (por ejemplo, dosis de hasta 250 mg) a por lo menos 30 minutos (esto es dosis de 250 mg o más). Las dosis subsecuentes pueden ser retiradas o administradas similarmente. Si se desea, el medicamento se puede administrar en soluciones diluidas mezclando el producto reconstituido con Dextrosa al 5% en agua, Solución Normal, Dextrosa al 5% en Cloruro de Sodio al 0.45% o 0.9%.

Instrucciones para el Uso de Frasco Ampula de Dos Compartimentos tipo Act-O-Vial

1. Presionar hacia abajo el activador de plástico para forzar el diluyente dentro del compartimiento de más abajo.
2. Agitar suavemente para obtener la solución.
3. Retire la pestaña de plástico que cubre el centro del tapón.
4. Esterilizar el extremo superior del tapón con un germicida adecuado.

Nota: Los pasos 1-4 deben ser completados antes de proceder.

5. Inserte la aguja directamente en el centro del tapón hasta que la punta esté visible.
6. Invertir el frasco ampula y extraer la dosis.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente en busca de material particulado y decoloración previa a su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No existe un síndrome clínico de sobredosificación aguda con corticosteroides. Los reportes de toxicidad aguda y/o muerte después de la sobredosis son raros. No existe antídoto específico disponible para una sobredosis; el tratamiento es sintomático y de soporte. La metilprednisolona es dializable.

15. PRESENTACIONES

Caja con 1 frasco ampula con 500 mg y 1 ampolleta con 8 mL de diluyente.

Caja con 1 frasco ampula con 500 mg y 1 ampolleta con 4 mL de diluyente.

Caja con 1 frasco ampula tipo act-o-vial con 500 mg y 4 mL de diluyente.

Caja con 50 frascos ampula con 500 mg de liofilizado.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30 °C.

Hecha la mezcla, el producto se conserva durante 48 horas a temperatura ambiente a no más de 30°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado.

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A de C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca.

Zona Industrial, C.P. 50140.

Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 74986 SSA IV.

®Marca Registrada

Clave de IPP:

Fecha de aprobación:

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Lillian Herrera
Fecha de elaboración:	20-Apr-21
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	7-May-21
Médico que revisión:	Norma Edith torres
Fecha de revisión:	06/05/21
Referencia:	CDSv22.0 (15Apr21)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 13. Dosis y vía de administración

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Solu-medrol®
Metilprednisolona
Solución
500 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Solu-medrol®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Metilprednisolona

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada frasco ampula con liofilizado
contiene:

<i>Succinato sódico de metilprednisolona equivalente a de Metilprednisolona</i>	<i>500 mg</i>
---	---------------

Vehículo c.b.p

Cada frasco ampula con diluyente
contiene:

<i>Alcohol bencílico</i>	<i>75.62 mg</i>	<i>37.81 mg</i>
<i>Agua inyectable</i>	<i>8 mL</i>	<i>4 mL</i>

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Succinato de metilprednisolona está indicado para las siguientes situaciones:

Enfermedades endocrinas

- Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria (junto con mineralocorticoides cuando aplique).
- Insuficiencia adrenocortical aguda (la suplementación del mineralocorticoide puede ser necesario).
- Choque secundario a la insuficiencia adrenocortical, o choque sin respuesta a la terapia convencional cuando la insuficiencia cortical suprarrenal pueda estar presente (cuando la actividad del mineralocorticoide es indeseable).
- Preoperatoriamente y en el caso de la presencia de trauma o una enfermedad grave, en pacientes con insuficiencia adrenal conocida o cuando la reserva adrenocortical es dudosa.
- Hiperplasia adrenal congénita.
- Tiroiditis no supurativa.
- Hipercalcemia asociada con cáncer.

Enfermedades Reumáticas (como terapia coadyuvante para administración a corto plazo en el manejo de un episodio agudo o exacerbación)

- Osteoartritis postraumática.
- osteoartritis con sinovitis
- Artritis reumatoide, incluyendo artritis idiopática juvenil.
- Bursitis aguda y subaguda.
- Epicondilitis.
- Tenosinovitis aguda no específica.
- Artritis gotosa aguda.
- Artritis psoriásica.

- Espondilitis anquilosante.

Enfermedades de la Colágena y enfermedad por complejos inmunes (durante una exacerbación o como terapia de mantenimiento en casos seleccionados)

- Lupus eritematoso sistémico (y nefritis lúpica).
- Carditis reumática aguda.
- Dermatomiositis sistémica (polimiositis).
- Poliarteritis nodosa.
- Síndrome de Goodpasture.

Enfermedades dermatológicas

- Pénfigo.
- Eritema multiforme severo (Síndrome de Stevens-Johnson).
- Dermatitis exfoliativa.
- Psoriasis severa.
- Dermatitis herpetiforme bulosa.
- Dermatitis seborreica severa.
- Micosis fungoides.

Trastornos Alérgicos (Control de trastornos alérgicos severos o incapacitantes resistente a esquemas adecuados de tratamiento convencional)

- Asma bronquial.
- Dermatitis de contacto.
- Dermatitis atópica.
- Enfermedad del suero.
- Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos.
- Urticaria secundaria a transfusión.
- Edema Laríngeo Agudo no infeccioso.

Enfermedades Oftálmicas (control de alergias graves, agudas y crónicas y procesos inflamatorios donde se involucre a los ojos), tales como

- Herpes zoster oftálmico.
- Iritis, iridociclitis.
- Coriorretinitis.
- Uveítis y coroiditis posterior difusa.
- Neuritis óptica.
- Oftalmía simpática.
- Inflamación del segmento anterior.
- Conjuntivitis alérgica.
- Úlcera marginal corneal alérgica.
- Queratitis.

Enfermedades Gastrointestinales

Para el manejo del período crítico de la enfermedad en:

- Colitis ulcerativa.
- Enteritis local (terapia sistémica).

Enfermedades Respiratorias

- Sarcoidosis Sintomática.
- Beriliosis.
- Tuberculosis fulminante o diseminada (cuando se usa concomitantemente con quimioterapia antituberculosa apropiada).
- Síndrome de Loeffler no manejable por otros medios.
- Neumonitis por Aspiración.
- Neumonía severa por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con SIDA (como terapia adjunta cuando es dada dentro de las primeras 72 horas del tratamiento inicial antineumocistis).
- Exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Enfermedades Hematológicas

- Anemia hemolítica adquirida (autoinmune).
- Púrpura Trombocitopénica idiopática en adultos.
- Trombocitopenia secundaria en adultos.
- Eritroblastopenia.
- Anemia hipoplásica congénita (eritroide).

Enfermedades Neoplásicas

Para el manejo paliativo de

- Leucemia y linfomas en adultos.
- Leucemia infantil aguda.
- Para mejorar la calidad de vida en pacientes con cáncer terminal.

Estado Edematoso

- Para inducir diuresis o remisión de la proteinuria en el síndrome nefrótico, sin uremia.

Sistema Nervioso

- Edema cerebral de un tumor - primario o metastásico y/o asociado con terapia quirúrgica o de radiación.
- Exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple.
- Daño agudo a la médula espinal. El tratamiento debe iniciarse en las primeras ocho horas de haber sufrido la lesión.

Otras indicaciones

- Meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente (cuando se utiliza concurrentemente con la quimioterapia antituberculosa adecuada).
- Triquinosis con complicaciones neurológicas o del miocardio.
- Trasplante de órgano.
- Prevención de náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia del cáncer.

5. CONTRAINDICACIONES

El succinato sódico de metilprednisolona está contraindicado:

- En pacientes con infecciones micóticas sistémicas.
- En pacientes con hipersensibilidad a la metilprednisolona o a los componentes de la formulación.
- Para su uso por vía de administración intratecal.
- Para su uso por vía de administración epidural.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Efectos inmunosupresores/Aumento en la susceptibilidad a Infecciones

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunas señales de infección y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede haber una resistencia disminuida e incapacidad para localizar las infecciones cuando se estén usando corticosteroides. Las infecciones con cualquier patógeno incluyendo virus, bacterias, hongos, protozoarios o infecciones por helmintos, en cualquier sitio en el cuerpo, puede estar asociado con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, la inmunidad humoral, o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden ser graves y en ocasiones fatales. Al incrementar la dosis de los corticosteroides, aumenta la frecuencia de complicaciones infecciosas.

Las personas que reciben medicamentos que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a infecciones que las personas sanas. Por ejemplo, la varicela y el sarampión pueden tener una evolución más grave o incluso fatal en niños o adultos no inmunes que reciben corticosteroides.

La administración de vacunas vivas, o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciban dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas a

pacientes que reciban dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede ser disminuida. Se pueden realizar procedimientos de inmunización indicados en pacientes que reciban dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.

El uso de corticosteroides en tuberculosis activa debe restringirse a aquellos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en donde los corticosteroides se usan para el manejo de la enfermedad en conjunto con el régimen antituberculoso adecuado.

Si los corticosteroides están indicados en pacientes con tuberculosis latente o con reactividad positiva a la tuberculina, se requiere de una observación cercana ya que se puede presentar la reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada de corticosteroides, estos pacientes deben recibir quimioprofilaxis.

Se ha reportado la presencia de sarcoma de Kaposi en pacientes que reciben terapia corticoesteroide. La discontinuación de los corticosteroides puede resultar en remisión clínica.

El papel de los corticosteroides en el choque séptico ha sido controversial, con los primeros estudios reportando efectos tanto benéficos como perjudiciales. Más recientemente, se ha sugerido que los corticosteroides complementarios son benéficos en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia adrenal. Sin embargo, su uso rutinario en choque séptico no es recomendado. Una revisión sistemática de un curso de tratamiento breve con corticosteroides en altas dosis no apoyó su uso. Sin embargo, una metaanálisis y una revisión sugieren que cursos más largos (5-11 días) de corticosteroides en bajas dosis podrían reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de vasopresores.

Efectos en el Sistema Inmune

Pueden ocurrir reacciones alérgicas. Debido a que en raras ocasiones se han presentado reacciones cutáneas y anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia con corticosteroides, se deben tomar las medidas de precaución apropiadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene un historial de alergias a cualquier medicamento.

Efectos endócrinos

En pacientes con terapia de corticosteroides sometidos a estrés inusual, está indicado el aumento de la dosificación de corticosteroides de acción rápida durante y después de la situación estresante.

Las dosis farmacológicas de los corticosteroides administradas por períodos prolongados pueden resultar en supresión hipotalámica-pituitaria-adrenal (HPA) (insuficiencia adrenocortical secundaria). El grado y duración de la insuficiencia adrenocortical producida es variable entre los pacientes y depende de la dosis, frecuencia, tiempo de administración y duración de la terapia glucocorticoide. Este efecto puede ser minimizado por el uso de terapia en días alternos.

Además, puede ocurrir insuficiencia adrenal aguda que produzca un resultado fatal si los glucocorticoides son retirados abruptamente.

Por lo tanto, la insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por el medicamento puede ser minimizada con 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 ocurra durante ese período, la terapia hormonal debe ser reinstituída.

También puede ocurrir un “síndrome de abstinencia” de esteroides, aparentemente no relacionado con insuficiencia adrenocortical después de la discontinuación abrupta de los glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas como: Anorexia, náusea, vómito, letargo, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso, y/o hipotensión. Se cree que estos efectos se deben al cambio súbito en la concentración de glucocorticoide más que a niveles bajos de corticoesteroide.

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

Los corticosteroides tienen un efecto más intenso en pacientes con hipotiroidismo.

Metabolismo y Nutrición

Los corticosteroides, incluyendo a la metilprednisolona, pueden aumentar la glucosa en la sangre, empeorar una diabetes preexistente y predisponer a personas que reciben terapia corticoesteroide a largo-plazo a diabetes mellitus.

Efectos Psiquiátricos

Pueden aparecer perturbaciones psíquicas cuando se usan corticosteroides, que van desde euforia, insomnio, variaciones en el estado de ánimo, cambios de personalidad y depresión severa hasta manifestaciones psicóticas evidentes. Además, la inestabilidad emocional existente o las tendencias psicóticas pueden agravarse con los corticosteroides.

Pueden ocurrir reacciones psiquiátricas adversas potencialmente graves con esteroides sistémicos. Los síntomas típicamente aparecen a los pocos días o semanas de iniciar el tratamiento. La mayoría de las reacciones se recuperan después de la disminución o retiro de la dosis, aunque podría requerirse tratamiento específico. Se han reportado efectos psicológicos al momento de retirar los corticosteroides; se desconoce la frecuencia. Se debe sugerir a los pacientes/proveedores de asistencia médica buscar atención médica si el paciente desarrolla síntomas psicológicos, especialmente si se sospecha estado de ánimo deprimido o ideación suicida. Los pacientes/proveedores de asistencia médica deben estar alertas respecto a posibles trastornos psiquiátricos que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución/retiro de la dosis de esteroides sistémicos.

Efectos al sistema nervioso

Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos.

Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis. (Vea también la información sobre miopatía en la sección Efectos Musculoesqueléticos).

Aunque estudios clínicos controlados han mostrado que los corticosteroides son efectivos para acelerar la resolución de exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, no han mostrado que los corticosteroides afecten el resultado final o la historia natural de la enfermedad. Los estudios sí muestran que dosis relativamente altas de corticosteroides son necesarias para demostrar un efecto significativo.

Se han informado eventos médicos severos en asociación con las vías de administración intratecal/epidural (ver sección Reacciones adversas).

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

Efectos Oculares

Los corticosteroides deben usarse con precaución en los pacientes con herpes ocular simple por el riesgo de perforación corneal.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos, o aumento de la presión intraocular, que pueden resultar en glaucoma con posible daño a los nervios ópticos. El establecimiento de infecciones oculares fúngicas o virales secundarias también puede intensificarse en los pacientes que reciben glucocorticoides.

Se ha asociado la terapia con corticosteroides con coriorretinopatía serosa central que puede llevar a desprendimiento de retina.

Efectos Cardíacos

Los eventos adversos de los glucocorticoides en el sistema cardiovascular, como dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados con factores de riesgo cardiovascular existentes a efectos cardiovasculares adicionales, si se usan altas dosis y cursos prolongados. Es así que los corticosteroides deben usarse juiciosamente en dichos pacientes y se debe poner atención a la modificación del riesgo y al monitoreo cardíaco adicional en caso necesario. La dosis baja y la terapia en días alternos pueden reducir la incidencia de complicaciones en la terapia corticoesteroide.

Existen reportes de arritmias cardíacas, y/o colapso circulatorio, y/o paro cardiorrespiratorio después de la administración rápida de altas dosis intravenosas de succinato sódico de metilprednisolona (más de 0.5 g administrados en un período de menos de 10 minutos). Se ha reportado bradicardia durante o después de la administración de dosis grandes de succinato sódico de metilprednisolona y puede estar

no relacionado a la velocidad o duración de infusión.

Los corticosteroides sistémicos deben usarse con precaución y solo si es estrictamente necesario, en caso de insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos vasculares

Se ha informado la incidencia de trombosis, incluido el tromboembolismo venoso, con corticosteroides. Como resultado de esto, los corticosteroides deben administrarse con precaución en pacientes que padezcan trastornos tromboembólicos o que puedan tener predisposición a padecerlos.

Los esteroides deberán usarse con precaución en pacientes con hipertensión.

Efectos Gastrointestinales

Las dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe un acuerdo universal sobre si los corticosteroides por sí mismos son responsables de úlceras pépticas encontradas durante la terapia; sin embargo, la terapia con glucocorticoides puede enmascarar los síntomas de la úlcera péptica de tal modo que puede ocurrir perforación o hemorragia sin dolor considerable. El tratamiento con glucocorticoides puede enmascarar peritonitis, signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales tales como perforación, obstrucción o pancreatitis. En combinación con AINEs, aumenta el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales.

Los corticosteroides deben usarse con precaución en la colitis ulcerativa no específica, si hay probabilidad de perforación o absceso inminente, u otra infección piógena, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente o úlcera péptica activa o latente.

Efectos hepatobiliares

Es posible que se generen lesiones hepáticas inducidas por medicamentos, tales como la hepatitis aguda, a partir de la administración cíclica con pulsos por vía intravenosa de metilprednisolona (a menudo en dosis de 1 g/día). El tiempo a la aparición de la hepatitis aguda puede ser de varias semanas o más. Se ha observado resolución de este evento adverso después de la suspensión del tratamiento.

Efectos Musculoesqueléticos

Se ha reportado miopatía aguda con el uso de dosis altas de corticosteroides y ocurren más a menudo en pacientes con trastornos de transmisión neuromuscular (p. ej., miastenia gravis), o en pacientes que reciben terapia concomitante con anticolinérgicos, tales como medicamentos de bloqueo neuromuscular (p. ej., pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede involucrar los músculos oculares y respiratorios y puede producir cuadriparesia. Puede elevarse la creatina cinasa. La mejoría clínica o recuperación después de detener el corticosteroide pueden requerir semanas a años.

La osteoporosis es un efecto adverso común pero infrecuentemente reconocido asociado con el uso a largo-plazo de grandes dosis de glucocorticoide.

Trastornos renales y urinarios

Se requiere precaución en pacientes con esclerosis sistémica porque se ha observado una mayor incidencia de crisis renal esclerodérmica con corticosteroides, incluida la metilprednisolona.

Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Investigaciones

Las dosis promedio y altas de hidrocortisona o cortisona pueden causar elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua y mayor excreción de potasio. Es menos probable que ocurran estos efectos con derivados sintéticos excepto cuando se usan en altas dosis. Puede ser necesario restringir la sal en la dieta y recomendar suplementos de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento

Los corticosteroides sistémicos no están indicados y por ende no deben ser usados para tratar lesiones traumáticas cerebrales. Un estudio multicéntrico reveló una mayor mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en pacientes que recibieron succinato sódico de metilprednisolona en comparación con el placebo. No se ha establecido una asociación causal con el tratamiento con succinato sódico de metilprednisolona.

Otros

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

Se debe usar la dosis más baja posible de corticosteroide para controlar el padecimiento bajo tratamiento y cuando la reducción de la dosis sea posible, la disminución debe ser gradual.

La aspirina y los agentes no esteroides antiinflamatorios deben usarse con precaución al combinarlos con corticosteroides.

Se ha reportado crisis de feocromocitoma, lo cual puede ser fatal, después de la administración de corticosteroides sistémicos. Solo deben administrarse corticosteroides a pacientes con sospecha de feocromocitoma o en quienes se haya identificado después de una evaluación riesgo/beneficio apropiada.

Uso en niños

El conservador alcohol bencílico se ha asociado con eventos adversos graves, incluyendo el “síndrome de jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis terapéuticas normales de este producto comúnmente proporcionan cantidades de alcohol bencílico que son sustancialmente menores que las informadas en asociación con el “síndrome de jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual se produce la toxicidad. El riesgo de toxicidad con alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y riñón para detoxificar el químico. Los infantes prematuros y de bajo peso al nacer son más propensos a desarrollar la toxicidad.

Se debe observar cuidadosamente el crecimiento y desarrollo de infantes y niños bajo terapia corticosteroide prolongada. El crecimiento puede ser suprimido en los niños que reciben terapia glucocorticoide, diaria con dosis dividida, a largo-plazo y el uso de dicho régimen debe limitarse a las indicaciones más urgentes. La terapia glucocorticoide en días alternos generalmente evita o minimiza este efecto secundario.

Los infantes y niños bajo terapia corticosteroide prolongada se encuentran bajo riesgo especial de elevación de la presión intracraneal.

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños.

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

Efectos sobre la capacidad de manejar o usar maquinaria

El efecto de los corticosteroides sobre la habilidad de manejar o usar maquinas no ha sido sistemáticamente evaluado. Efectos no deseados como mareo, vértigo, trastornos visuales y fatiga son posibles después del tratamiento con corticosteroides. Si los pacientes son afectados, no deben manejar ni operar maquinaria.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Estudios en animales han mostrado que, cuando se administran los corticosteroides a la madre en altas dosis, pueden causar malformaciones fetales. Sin embargo, los corticosteroides aparentemente no causan anomalías congénitas cuando se administra a mujeres embarazadas. Dado que no se han realizado estudios reproductivos adecuados en humanos con succinato sódico de metilprednisolona, este medicamento debe usarse durante el embarazo sólo después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo para la madre y el feto.

Algunos corticosteroides cruzan fácilmente la placenta. Un estudio retrospectivo reportó una mayor incidencia de menor peso al nacimiento en infantes nacidos de madres que recibían corticosteroides. En los seres humanos, el riesgo de bajo peso al nacer parece estar relacionado con la dosis y puede disminuir con la administración de una dosis más baja de corticosteroides. Lactantes nacidos de madres

que recibieron dosis considerables de corticosteroides durante el embarazo deben observarse cuidadosamente en busca de signos de insuficiencia adrenal, aunque la insuficiencia adrenal neonatal aparentemente es rara en infantes que fueron expuestos *in utero* a corticosteroides.

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

Se han observado cataratas en infantes nacidos de madres tratadas con corticosteroides a largo-plazo durante el embarazo.

El alcohol bencílico puede atravesar la placenta. (Ver sección Precauciones generales).

Lactancia

Los corticosteroides son excretados en la leche materna.

Los corticosteroides distribuidos en la leche materna pueden suprimir el crecimiento e interferir con la producción de glucocorticoides endógenos en infantes lactantes. Este producto debe utilizarse durante la lactancia sólo después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo para la madre y el niño.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Se han informado las siguientes reacciones adversas con las siguientes vías de administración contraindicadas: Intratecal/Epidural: Aracnoiditis, trastorno gastrointestinal funcional/disfunción de la vejiga, cefalea, meningitis, paraparesis/parapleja, convulsiones, trastornos sensoriales.

Tabla 1. Tabla de reacciones adversas

Clase de sistema u órgano (MedDRA v. 18.0)	Reacciones Adversas
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infección, Infección oportunista, Peritonitis [#] .
<i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i>	Leucocitosis.
<i>Trastornos del sistema inmune</i>	Hipersensibilidad al medicamento (reacción anafilactoide, reacción anafiláctica).
<i>Trastornos endócrinos</i>	Síndrome de Cushing, Hipopituitarismo. Síndrome de abstinencia de esteroides.
<i>Trastornos nutricionales y del metabolismo</i>	Acidosis Metabólica; retención de sodio, retención de líquidos, alcalosis hipocalémica, dislipidemia, tolerancia alterada a la glucosa, aumento del requerimiento de insulina (o agentes hipoglucémicos orales en pacientes diabéticos), lipomatosis, aumento del apetito (que puede resultar en un aumento de peso).
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Trastorno afectivo (que incluye labilidad afectiva, depresión, euforia, dependencia farmacológica, tendencias suicidas), trastorno psicótico (incluyendo manía, delirio, alucinación, esquizofrenia), trastorno mental, cambio de personalidad; estado confusional, ansiedad, cambios en el estado de ánimo, comportamiento anormal, insomnio, irritabilidad.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Lipomatosis epidural, presión intracraneal aumentada (con papiledema [hipertensión intracraneal benigna]), convulsiones, amnesia, trastorno cognitivo, mareo, cefalea.
<i>Trastornos oculares</i>	Coriorretinopatía, cataratas, glaucoma, exoftalmos.
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>	Vértigo.
<i>Trastornos cardíacos</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles), arritmia.
<i>Trastornos vasculares</i>	Trombosis, Hipertensión, hipotensión.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>	Embolia pulmonar, Hipo.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Úlcera péptica (con posible perforación y hemorragia), perforación del intestino, hemorragia gástrica, pancreatitis, esofagitis ulcerativa, esofagitis, distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náusea.

Tabla 1. Tabla de reacciones adversas

Clase de sistema u órgano (MedDRA v. 18.0)	Reacciones Adversas
Trastornos hepato-biliares	Hepatitis [†] .
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Angioedema, hirsutismo, petequias, equimosis, atrofia cutánea, eritema, hiperhidrosis, estrías cutáneas, exantema, prurito, urticaria, acné, hipopigmentación cutánea.
Trastornos Musculo-esqueléticos y Tejidos Conectivos	Debilidad muscular, mialgias, miopatía, atrofia muscular, osteoporosis, osteonecrosis, fracturas patológicas, artropatía neuropática, artralgias, retraso en el crecimiento.
Trastornos del sistema reproductivo y de mamas	Menstruación irregular.
Trastornos generales y del sitio de administración	Deterioro del proceso de curación, edema periférico, fatiga, malestar, reacción en el sitio de la inyección.
Investigaciones	Aumento de la presión intraocular, tolerancia a los carbohidratos disminuida, potasio sanguíneo disminuido, aumento de calcio en la orina, aumento en la alanina transaminasa (ALT, TGP), aumento en la aspartato transaminasa (AST, TGO), fosfatasa alcalina en sangre aumentada, aumento de urea en la sangre supresión de las reacciones a las pruebas cutáneas*.
Lesión, envenenamiento y complicaciones del proceso	Fractura por compresión de la medula espinal, ruptura de tendón.

* No es un término preferido de MedDRA.

† Se han informado casos de hepatitis con la administración por vía intravenosa (ver sección Precauciones generales).

Peritonitis puede ser el principal signo o síntoma de un trastorno gastrointestinal ya sea como perforación, obstrucción o pancreatitis (ver sección Precauciones generales).

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La Metilprednisolona es un sustrato de la enzima citocromo P450 (CYP) y es metabolizada principalmente por la enzima CYP3A4, La CYP3A4 es la enzima dominante de la subfamilia CYP más abundante en el hígado de los humanos adultos. Cataliza la hidroxilación-6β de los esteroides, el paso metabólico esencial de la Fase I para los corticosteroides endógenos y sintéticos. Muchos otros compuestos son también sustratos de la CYP3A4, algunos de los cuales (igual que otros medicamentos) han mostrado alterar el metabolismo glucocorticoide por inducción (sobrerregulación) o inhibición de la enzima CYP3A4.

INHIBIDORES DE CYP3A4 – los medicamentos que inhiben la actividad de la CYP3A4 generalmente disminuyen la depuración hepática y aumentan la concentración en el plasma de medicamentos del sustrato CYP3A4, como la metilprednisolona. En presencia de un inhibidor de la CYP3A4, la dosis de metilprednisolona puede requerir ajuste para evitar toxicidad por esteroides.

INDUCTORES DE CYP3A4 – los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4 generalmente aumentan la depuración hepática, lo cual resulta en una menor concentración en el plasma de medicamentos que son sustratos de la CYP3A4. La administración concomitante puede requerir un aumento en la dosis de metilprednisolona para alcanzar el resultado deseado.

SUSTRATOS DE CYP3A4 – En presencia de otro sustrato de la CYP3A4, la depuración hepática de la metilprednisolona puede verse afectada, con los ajustes necesarios correspondientes de la dosis. Es posible que eventos adversos asociados con el uso de cualquiera de los medicamentos de modo independiente tienda más a ocurrir con la administración concomitante.

EFFECTOS NO MEDIADOS POR-CYP3A4 – Otras interacciones y efectos que ocurren con la metilprednisolona se describen en la Tabla 2 a continuación.

La Tabla 2 muestra una lista y descripciones de los efectos o interacciones de los medicamentos más comunes y/o clínicamente importantes con la metilprednisolona.

Tabla 2. Interacciones/efectos importantes del medicamento o sustancia con metilprednisolona

Clase o Tipo de Medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción/Efecto
Antibacterianos - ISONIAZIDA	INHIBIDOR DE LA CYP3A4. Además, existe un efecto potencial de la metilprednisolona para aumentar la tasa de acetilación y depuración de la isoniazida.
Antibiótico, Antituberculoso - RIFAMPICINA	INDUCTOR DE CYP3A4.
Anticoagulantes (oral)	El efecto de la metilprednisolona en los anticoagulantes orales es variable. Existen reportes de mayores y menores efectos de los anticoagulantes cuando se administran concurrentemente con corticosteroides. Por lo tanto, los índices de coagulación deben ser monitoreados para mantener los efectos anticoagulantes deseados.
Anticonvulsivos - CARBAMAZEPINA	INDUCTOR DE CYP3A4 (y SUSTRATO).
Anticonvulsivos - FENOBARBITAL - FENITOINA	INDUCTOR DE CYP3A4.
Anticolinérgicos - BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES	Los corticosteroides pueden influenciar el efecto de los anticolinérgicos. 1) Se ha reportado una miopatía aguda con el uso concomitante de altas dosis de corticosteroides y anticolinérgicos, como los medicamentos bloqueadores neuromusculares. (Ver sección Precauciones generales). 2) Se ha reportado antagonismo de los efectos de bloqueo neuromuscular de pancuronio y vecuronio en pacientes que toman corticosteroides. Esta interacción puede esperarse con todos los bloqueadores neuromusculares competitivos.
Anticolinesterasas	Los esteroides pueden reducir los efectos de las anticolinesterasas en miastenia grave.
Antidiabéticos	Debido a que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en sangre, pueden requerirse ajustes de la dosis de agentes antidiabéticos.
Antieméticos - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBIDORES DE CYP3A4 (y SUSTRATOS).
Antifúngicos - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	INHIBIDORES DE CYP3A4 (y SUSTRATOS).
Antivirales -INHIBIDORES DE PROTEASA VIH	INHIBIDORES DE CYP3A4 (y SUSTRATOS). 3. Los inhibidores de proteasa, como indinavir y ritonavir, pueden aumentar las concentraciones de corticosteroides en el plasma. 4. Los corticosteroides pueden inducir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa VIH, dando como resultado concentraciones en plasma reducidas.
Inhibidores de aromatasa - AMINOGLUTETIMIDA	La supresión adrenal inducida por aminoglutetimida puede exacerbar los cambios endócrinos causados por el tratamiento glucocorticoide prolongado.
Bloqueador del Canal de Calcio - DILTIAZEM	INHIBIDOR DE CYP3A4 (y SUSTRATO).
Anticonceptivos (orales) - ETINILESTRADIOL/ NORETINDRONA	INHIBIDOR DE CYP3A4 (y SUSTRATO).
- JUGO DE TORONJA	INHIBIDOR DE CYP3A4.
Inmunosupresor - CICLOSPORINA	INHIBIDOR DE CYP3A4 (y SUSTRATO).

Clase o Tipo de Medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción/Efecto
	1) Ocurre inhibición mutua del metabolismo con el uso concurrente de ciclosporina y metilprednisolona, que puede aumentar las concentraciones en el plasma de cualquiera de ambos medicamentos . Por lo tanto, es posible que los eventos adversos asociados con el uso de cualquiera de estos medicamentos independientemente tiendan más a ocurrir con la administración concomitante. 2) Se han reportado convulsiones con el uso concurrente de metilprednisolona y ciclosporina.
Inmunosupresores - CICLOFOSFAMIDA - TACROLIMUS	SUSTRATOS DE CYP3A4.
Antibacteriano Macrólidos - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	INHIBIDORES DE CYP3A4 (y SUSTRATOS).
Antibacteriano Macrólido - TROLEANDOMICINA	INHIBIDOR DE CYP3A4.
AINEs (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) - dosis alta de ASPIRINA (ácido acetilsalicílico)	1) Puede haber mayor incidencia de sangrado gastrointestinal y ulceración cuando los corticosteroides son administrados con AINEs. 2) La metilprednisolona puede aumentar la depuración de la aspirina en altas dosis, lo que puede llevar a una disminución en los niveles séricos de salicilato. La discontinuación del tratamiento con metilprednisolona puede llevar a un aumento en los niveles séricos del salicilato, lo que podría causar un aumento en el riesgo de la toxicidad por salicilato.
Agentes que contribuyen a la pérdida de potasio	Cuando los corticosteroides son administrados concomitantemente con agentes que contribuyen a la pérdida de potasio (p. ej., diuréticos), los pacientes deben ser observados de cerca para detectar el desarrollo de hipopotasemia. También existe mayor riesgo de hipocalcemia con el uso concurrente de corticosteroides con anfotericina B, xantinas, o agonistas beta 2.

Incompatibilidades

Para evitar problemas de compatibilidad y estabilidad, se recomienda administrar el succinato sódico de metilprednisolona separadamente de otros componentes que son administrados por la vía de administración IV. Los medicamentos que son físicamente incompatibles en solución con el succinato sódico de metilprednisolona incluyen, pero no están limitados al, alopurinol sódico, hidrocloreto de doxapram, tigeciclina, hidrocloreto de diltiazem, gluconato de calcio, bromuro de vecuronio, bromuro de rocuronio, besilato de cisatracurio, glicopirrolato y propofol.

La compatibilidad y estabilidad IV de soluciones de succinato sódico de metilprednisolona y con otros medicamentos en mezclas IV es dependiente del pH de la mezcla, concentración, tiempo, temperatura y la capacidad de la metilprednisolona de solubilizarse ella misma. Por lo tanto, para evitar problemas de compatibilidad y estabilidad, cuando sea posible, se recomienda administrar succinato sódico de metilprednisolona separadamente de otros medicamentos y a través de una cámara de medicación IV, o como una solución IV “piggy-back”.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Con base en estudios convencionales de seguridad farmacológica y toxicidad por dosis repetidas, no se identificaron riesgos inesperados. Las toxicidades observadas en los estudios de dosis repetida son las que se espera que ocurran con la exposición continua a esteroides adrenocorticales exógenos.

Carcinogénesis

La metilprednisolona no ha sido evaluada formalmente en estudios de carcinogenicidad en roedores. Se han obtenido resultados variables con otros glucocorticoides probados en cuanto a la

carcinogenicidad en ratones y ratas. Sin embargo, los datos publicados indican que varios glucocorticoides relacionados, incluyendo budesónida, prednisolona, acetónido de triamcinolona pueden aumentar la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares tras la administración oral en el agua potable a ratas macho. Estos efectos tumorigénicos ocurrieron en dosis que fueron menores que las dosis clínicas típicas en mg/m².

Mutagénesis

La metilprednisolona no ha sido formalmente evaluada para genotoxicidad. Sin embargo, el sulfonato de metilprednisolona, el cual es estructuralmente similar a la metilprednisolona no fue mutagénico con o sin activación metabólica en cepas de *Salmonella typhimurium* en 250 a 2000 µg/placa, o en un ensayo de mutación génica de células de mamífero usando células de ovario de hámster chino en 2000 a 10.000 µg/mL. El suleptanato de metilprednisolona no indujo la síntesis de ADN no programada en hepatocitos primarios de rata en 5 a 1.000 µg/mL. Por otra parte, una revisión de los datos publicados indica que el farnesilato de prednisolona (PNF), que es estructuralmente similar a la metilprednisolona, tampoco fue mutagénico con o sin activación metabólica en cepas de *Salmonella typhimurium* y en cepas de *Escherichia coli* en 312 a 5.000 µg/placa. En una línea celular de fibroblastos de hámster chino, PNF produjo un ligero aumento en la incidencia de aberraciones cromosómicas estructurales con activación metabólica en la concentración más alta probada 1,500 µg/mL.

Toxicidad reproductiva

Se ha demostrado que los corticosteroides reducen la fertilidad cuando se administró en ratas. Se administraron dosis de corticosterona de 0, 10 y 25 mg/kg/día a ratones macho, administradas por vía subcutánea una vez al día durante 6 semanas, posteriormente se aparearon con hembras no tratadas. La dosis más alta se redujo a 20 mg/kg/día después del día 15. Se observó una disminución en los tapones copulatorios, que pudo haber sido secundaria a la disminución de peso de los órganos accesorios. El número de implantaciones y fetos vivos se redujeron.

Los corticosteroides han mostrado ser teratogénicos en muchas especies cuando se administran a dosis equivalentes a la dosis humana. En estudios de reproducción animal, los glucocorticoides tales como metilprednisolona han mostrado un aumento en la incidencia de malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas) letalidad embrio-fetal (p. ej., aumento de resorciones) y retardo en el crecimiento intrauterino.

Fertilidad

Los corticosteroides han mostrado afectar la fertilidad en estudios con animales (Ver sección Precauciones en relación con carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El succinato sódico de metilprednisolona puede administrarse por inyección intravenosa (IV) o infusión, o por inyección intramuscular (IM). El método de preferencia para el uso inicial de emergencia es inyección IV. La dosificación puede reducirse para los infantes y niños pero debe seleccionarse basada en la severidad de la condición y la respuesta del paciente en lugar de en la edad o peso del paciente. La dosificación pediátrica no debe ser menor de 0.5 mg/kg cada 24 horas.

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

Se debe utilizar la dosis más baja posible de corticosteroides para controlar la afección en tratamiento durante un período mínimo. La dosificación de mantenimiento adecuada se debe determinar al disminuir la dosificación inicial del medicamento con disminuciones pequeñas en intervalos de tiempo adecuados hasta alcanzar la dosificación más baja, la cual mantendrá una respuesta clínica adecuada.

Si se debe detener la administración del medicamento después de un tratamiento a largo plazo, se debe suspender gradualmente, no abruptamente (consulte la sección Precauciones Generales).

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

Como un tratamiento complementario contra afecciones potencialmente mortales, administre 30 mg/kg IV durante un período de al menos 30 minutos. La dosis se puede repetir cada 4 a 6 horas por hasta 48 horas.

Los pulsos IV de metilprednisolona, que constan de la administración de 250 mg/día o más durante algunos días (usualmente ≤ 5 días), pueden ser adecuados durante episodios de exacerbación o afecciones sin respuesta al tratamiento estándar, como: trastornos reumáticos, lupus eritematoso sistémico, estados edematosos, como glomerulonefritis o nefritis lúpica. En esclerosis múltiple sin respuesta al tratamiento estándar (o durante los episodios de exacerbación), administre pulsos de 500 mg/día o 1000 mg/día de 3 a 5 días durante 30 minutos.

Como un tratamiento complementario sobre otras afecciones, la dosis inicial variará desde 10 mg a 500 mg IV, según la afección clínica. Las dosis más grandes pueden ser necesarias para el manejo terapéutico a corto plazo de afecciones agudas severas. Las dosis iniciales de hasta 250 mg se deben administrar vía IV durante un período de al menos 5 minutos, mientras las dosis más altas se deben administrar durante al menos 30 minutos. Las dosis subsecuentes se deben administrar por vía IV o IM en intervalos dictados según la respuesta del paciente y la afección clínica.

Para evitar problemas de compatibilidad y de estabilidad, se recomienda que el succinato sódico de metilprednisolona se administre separadamente de otros medicamentos siempre sea posible, como inyección directa IV, a través de un dispositivo de administración/medicación IV, como una solución IV “piggy-back” o con una bomba de infusión.

Preparación de las Soluciones

Para preparar las soluciones para la infusión intravenosa, primero reconstituya succinato sódico de metilprednisolona solución inyectable en el frasco ampola. La terapia se puede iniciar administrando el succinato sódico de metilprednisolona intravenosamente en un período de por lo menos cinco minutos (por ejemplo, dosis de hasta 250 mg) a por lo menos 30 minutos (esto es dosis de 250 mg o más). Las dosis subsecuentes pueden ser retiradas o administradas similarmente. Si se desea, el medicamento se puede administrar en soluciones diluidas mezclando el producto reconstituido con Dextrosa al 5% en agua, Solución Normal, Dextrosa al 5% en Cloruro de Sodio al 0.45% o 0.9%.

Instrucciones para el Uso de Frasco Ampola de Dos Compartimentos tipo Act-O-Vial

1. Presionar hacia abajo el activador de plástico para forzar el diluyente dentro del compartimiento de más abajo.
2. Agitar suavemente para obtener la solución.
3. Retire la pestaña de plástico que cubre el centro del tapón.
4. Esterilizar el extremo superior del tapón con un germicida adecuado.

Nota: Los pasos 1-4 deben ser completados antes de proceder.

5. Inserte la aguja directamente en el centro del tapón hasta que la punta esté visible.
6. Invertir el frasco ampola y extraer la dosis.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente en busca de material particulado y decoloración previa a su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No existe un síndrome clínico de sobredosificación aguda con corticosteroides. Los reportes de toxicidad aguda y/o muerte después de la sobredosis son raros. No existe antídoto específico disponible para una sobredosis; el tratamiento es sintomático y de soporte. La metilprednisolona es dializable.

13. PRESENTACIONES

Caja con 1 frasco ampola con 500 mg y 1 ampolleta con 8 mL de diluyente.

Caja con 1 frasco ampula con 500 mg y 1 ampolleta con 4 mL de diluyente.
Caja con 1 frasco ampula tipo act-o-vial con 500 mg y 4 mL de diluyente.
Caja con 50 frascos ampula con 500 mg de liofilizado.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.
No se administre si el cierre ha sido violado.
Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer S.A de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca.
Zona Industrial, C.P. 50140.
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 74986 SSA IV.
®Marca Registrada

Clave de IPP:

Fecha de aprobación:

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Lillian Herrera
Fecha de elaboración:	20-Apr-21
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	7-May-21
Médico que revisión:	Norma Edith torres
Fecha de revisión:	06/05/21
Referencia:	CDSv22.0 (15Apr21)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 13. Dosis y vía de administración