



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento del Producto: Metilprednisolona
Fecha de CDS que reemplaza: 14 de enero 2016
Fecha Efectiva del CDS: 10 de Agosto de 2016
Versión CDS 14.0

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MEDROL®

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta de metilprednisolona contiene 4 mg y 16 mg de metilprednisolona.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta para administración oral.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapia corticoesteroide.

4.2. Posología y método de administración

No hay restricciones de edad para metilprednisolona (ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso - Uso en Niños).

La dosificación inicial de metilprednisolona tabletas puede variar de 4 mg a 48 mg al día dependiendo de la patología específica a ser tratada. En situaciones de menor severidad, generalmente serán suficientes dosis bajas, mientras que algunos pacientes seleccionados requerirán dosis altas. Las situaciones clínicas en las cuales la terapia con dosis altas puede resultar indicada incluyen: esclerosis múltiple (200 mg/día), edema cerebral (200-1000 mg/día) y trasplante de órganos (hasta 7 mg/kg/día). Si después de un período razonable se observa ausencia de respuesta clínica satisfactoria, se deberá discontinuar las tabletas de metilprednisolona y el paciente se deberá cambiar a otra terapia apropiada. Si se suspende el fármaco después de seguir un tratamiento de largo plazo, se recomienda efectuar dicho retiro gradualmente y no abruptamente.

Una vez se observe respuesta favorable, se deberá determinar la dosificación de mantenimiento adecuada, mediante reducción de la dosis inicial del fármaco con pequeñas disminuciones en intervalos de tiempo apropiados hasta la dosis más baja, que mantendrá una respuesta clínica adecuada. Se deberá tener en cuenta la necesidad de un monitoreo constante de la dosificación del fármaco. Entre las situaciones que pueden ameritar ajustes de dosificación se encuentran los

cambios en el estado clínico secundarios a remisiones o exacerbaciones de la enfermedad, la respuesta al fármaco de cada individuo, y el efecto de la exposición del paciente a situaciones estresantes no directamente relacionadas con la enfermedad bajo tratamiento; en esta última situación, puede ser necesario incrementar la dosis de metilprednisolona tabletas durante un período consistente con la condición del paciente.

Se deberá hacer énfasis en que los requerimientos de dosificación son variables y se deberán individualizar con base en la enfermedad objeto de tratamiento y la respuesta observada en el paciente.

TERAPIA DE DIAS ALTERNOS (TDA)

La terapia de días alternos es un régimen de dosificación de corticoesteroides en la cual se duplica la dosis diaria usual de corticoesteroide y se administra día por medio.

El propósito de esta modalidad de terapia es proporcionar al paciente que requiera un tratamiento a largo plazo -usando dosis farmacológicas- los efectos benéficos de los corticoides pero minimizando ciertos efectos indeseables, incluyendo la supresión del eje hipófisis-suprarrenal, el Estado Cushingoide, los síntomas de retiro de corticoides y la supresión del crecimiento en niños.

4.3 Contraindicaciones

Las tabletas de metilprednisolona están contraindicadas en los pacientes que tienen:

- Infecciones fúngicas sistémicas.
- Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación.
- La administración de vacuna vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

Efectos de Inmunosupresión/Incremento de Susceptibilidad a Infecciones

Los corticoesteroides pueden incrementar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede haber disminución en la resistencia e incapacidad de delimitar la infección cuando se usan corticoesteroides. Las infecciones por cualquier patógeno incluyendo virus, bacterias, hongos, protozoos o helmintos, en cualquier parte del cuerpo, pueden estar asociadas con el uso de corticoesteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores que afectan la inmunidad celular, humoral o la función neutrófila. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden ser severas y a veces fatales. Con el incremento de las dosis de corticoesteroides, aumenta la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

Las personas que toman fármacos que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso serio o incluso fatal en niños o adultos no inmunes con corticoesteroides.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida. Los procedimientos de inmunización indicados se pueden realizar en pacientes que reciben dosis no-inmunosupresoras de corticoesteroides.

El uso de corticoesteroides en tuberculosis activa debe ser restringido a casos de tuberculosis fulminante o generalizada, en estos casos el corticoesteroide es usado para el manejo de la enfermedad junto con un régimen anti-tuberculoso apropiado. Si se indican corticoesteroides en pacientes con tuberculosis latente o con reactividad de tuberculina, es necesaria observación estrecha ya que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante la terapia corticoesteroide prolongada, estos pacientes deben recibir quimioprofilaxis.

Se ha reportado sarcoma de Kaposi en pacientes que reciben terapia corticoesteroide. La discontinuación de corticoesteroides puede resultar en remisión clínica.

El rol de los corticoesteroides en shock séptico ha sido controversial, con estudios iniciales reportando efectos benéficos y perjudiciales. Más recientemente, se ha sugerido que los suplementos de corticoesteroides son benéficos en pacientes con shock séptico con insuficiencia adrenal. Sin embargo, no se recomienda su uso rutinario en shock séptico, una revisión sistemática concluyó que no es sustentable el uso de altas dosis de corticoesteroides a corto plazo. Sin embargo, el meta-análisis y una revisión sugieren que periodos prolongados (5-11 días) de dosis bajas de corticoesteroides podrían reducir la mortalidad, especialmente en aquellos pacientes con shock séptico dependiente de vasopresores.

Sistema Inmune

Pueden ocurrir reacciones alérgicas (por ejemplo angioedema).

Debido a que han ocurrido casos raros de reacciones cutáneas y de reacciones anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia con corticoesteroides, deben tomarse medidas de precaución apropiadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene una historia de alergia a algún medicamento.

Endocrino

En pacientes en terapia corticoesteroide sometidos a estrés inusual, está indicado un aumento en la dosis de corticoesteroides de rápida acción antes, durante y después de la situación estresante.

Las dosis farmacológicas de corticoesteroides administradas por periodos prolongados pueden resultar en supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (insuficiencia adrenocortical secundaria). El grado y duración de insuficiencia adrenocortical producida es variable entre 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 la terapia en días alternos. (Ver sección 4.2, Posología y Método de Administración, Terapia des Días Alternos).

Adicionalmente, puede ocurrir insuficiencia adrenal aguda con resultado fatal si se retiran los glucocorticoides abruptamente.

La insuficiencia adrenocortical inducida por el fármaco puede ser minimizada con la reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir por meses después de la discontinuación de terapia; por tanto en cualquier situación de estrés que ocurra durante ese periodo, la terapia hormonal debe ser restituida. También puede ocurrir "síndrome de abstinencia" aparentemente no relacionado con la insuficiencia adrenocortical luego de interrupción abrupta de los glucocorticoides. Este síndrome

incluye síntomas como anorexia, náusea, vómito, letargo, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso e/o hipotensión. Se cree que estos efectos se deben al cambio súbito en la concentración de glucocorticoides más que a los bajos niveles de corticoesteroides.

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

Hay un efecto de mejora con corticoesteroides en pacientes con hipotiroidismo.

Metabolismo y Nutrición

Los corticoesteroides, incluida la metilprednisolona, pueden aumentar la glucosa sanguínea, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a diabetes mellitus a los pacientes bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides.

Psiquiátrico

Pueden aparecer trastornos psiquiátricos cuando se usan corticoesteroides, variando desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios de personalidad y depresión severa hasta manifestaciones psicóticas de Frank. También, se pueden agravar las tendencias psicóticas o inestabilidades emocionales existentes.

Pueden ocurrir reacciones psiquiátricas severas potenciales con esteroides sistémicos (Ver sección 4.8, Efectos indeseables, Trastornos psiquiátricos). Los síntomas aparecen típicamente a los pocos días o semanas del inicio del tratamiento. Las reacciones más severas desaparecen con la reducción de la dosis o el retiro del fármaco, aunque puede ser necesario tratamiento específico. La frecuencia de efectos psicológicos por el retiro de corticoesteroides; es desconocida. Los pacientes/cuidadores deben buscar atención médica si se desarrollan síntomas psicológicos, especialmente depresión o si se sospecha de ideación suicida. Los pacientes/cuidadores deben estar alerta sobre posibles desórdenes psiquiátricos que puedan ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución/retiro de los esteroides sistémicos.

Sistema Nervioso

Se deben usar corticoesteroides con precaución en pacientes con trastornos convulsivos.

Se debe usar corticoesteroides con precaución en pacientes con miastenia gravis (Ver miopatía en la sección Efectos Músculo-esqueléticos).

Aunque los estudios clínicos controlados han mostrado que los corticoesteroides son efectivos para acelerar la resolución de exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, no muestran que los corticoesteroides cambien el resultado final de la historia natural de la enfermedad. Los estudios muestran que dosis relativamente altas de corticoesteroides son necesarias para lograr un efecto significativo. (Ver sección 4.2 Posología y método de administración).

Hay reportes de lipomatosis epidural en pacientes que toman corticoesteroides, típicamente con uso a largo plazo y dosis altas.

Ocular

Se deben usar corticoesteroides con precaución en pacientes con herpes simplex ocular por posible perforación corneal.

El uso prolongado de corticoesteroides puede producir cataratas sub-capsulares posteriores y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos, o incremento en la presión intraocular, que puede resultar en glaucoma, con posible daño del nervio óptico. El establecimiento de

infecciones virales y fúngicas secundarias también se puede incrementar en pacientes que reciben glucocorticoides.

La terapia con corticoesteroides se ha asociado con coriorretinopatía serosa central que puede ocasionar desprendimiento de retina.

Cardiaco

Los efectos adversos de los glucocorticoides sobre el sistema cardiovascular, como dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes con factores de riesgo cardiovascular existente a efectos cardiovasculares adicionales, si se utilizan dosis altas y cursos prolongados. En consecuencia, los corticoesteroides deben emplearse de manera juiciosa en tales pacientes y debe prestarse atención a la modificación del riesgo y hacer monitoreo cardiaco adicional, si fuere necesario. Dosis bajas y terapia en días alternos pueden reducir la incidencia de complicaciones de la terapia con corticoesteroides.

En caso de insuficiencia cardiaca congestiva, los corticoesteroides sistémicos deben ser usados con precaución, y solo si es estrictamente necesario.

Vascular

Se ha reportado ocurrencia de trombosis, incluyendo tromboembolismo venoso con corticoesteroides. Como resultado, los corticoesteroides deben ser usados con precaución en pacientes que tienen o pueden estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.

Los corticoesteroides se deben usar con precaución en pacientes con hipertensión.

Gastrointestinal

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No hay acuerdo universal con respecto a si los corticoesteroides por si mismos son responsables de úlceras pépticas encontradas durante la terapia; sin embargo, la terapia con glucocorticoides puede ocultar los síntomas de úlcera péptica; por tanto pueden ocurrir perforaciones o hemorragia sin dolor significativo. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales, como perforación, obstrucción o pancreatitis. En combinación con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales aumenta.

Los corticoesteroides deben ser usados con precaución en colitis ulcerativa no específica si hay posibilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente o úlcera péptica latente o activa.

Hepatobiliar

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

Músculo esquelético

Se reportó miopatía aguda con el uso de dosis elevadas de corticoesteroides, ocurre con mayor frecuencia en pacientes con trastornos de transmisión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis), o en pacientes con terapia concomitante con anticolinérgicos, como por ejemplo bloqueantes neuromusculares (por ejemplo, pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede involucrar la musculatura ocular y respiratoria, y puede resultar en cuadriparesia. Pueden ocurrir elevaciones de creatinquinasa. La mejora o recuperación clínica después de suspender el tratamiento con corticoesteroides puede requerir semanas a años.

La osteoporosis es común pero en pocos casos tuvo efectos adversos reconocidos asociados con el uso a largo plazo de grandes dosis de glucocorticoide.

Renal y Urinario

Los corticoesteroides deben ser usados con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Exámenes de laboratorio

Dosis promedio y grandes dosis de hidrocortisona o cortisona pueden causar elevación de la presión arterial, retención salina y de líquido e incremento de la excreción de potasio. Es menos probable que ocurran estos efectos con los corticoides sintéticos, excepto cuando se usan en grandes dosis. Puede ser necesaria la restricción de sal y suplementos de potasio. Todos los corticoesteroides incrementan la excreción de calcio.

Lesión, Envenenamiento y Complicaciones de Procedimientos

Los corticoesteroides sistémicos no están indicados y no deben ser usados para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas. Un estudio multicéntrico reveló incremento en la mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en pacientes con metilprednisolona sodio succinato comparado con placebo. No se ha establecido una asociación causal con el tratamiento.

Otros

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides dependen de la dosis y la duración del tratamiento, se debe decidir según el riesgo/beneficio de cada caso la dosis y duración del tratamiento, y también si se debe usar terapia diaria o intermitente.

Se debe emplear la dosis más baja posible de corticoesteroides para controlar la condición en tratamiento y cuando la reducción de la dosis sea posible, esta debe ser gradual.

Deben emplearse con precaución la aspirina y los antiinflamatorios no esteroides en conjunto con corticoesteroides.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, la cual puede ser fatal, después de la administración de corticoesteroides sistémicos. Solo deben administrarse corticoesteroides a pacientes con feocromocitoma sospechado o identificado, después de una evaluación riesgo/beneficio apropiada.

Uso en Niños

Se debe observar con cuidado el crecimiento y desarrollo de infantes y niños en la terapia prolongada de corticoesteroides.

El crecimiento de los niños puede ser suprimido cuando reciben terapia glucocorticoide con dosis diaria dividida a largo plazo, por tanto el uso de este régimen se debe restringir a las indicaciones más urgentes. La terapia glucocorticoide de día alterno evita o minimiza este efecto secundario. (Ver la sección 4.2 Posología y Método de Administración, Terapia de Día Alterno).

Lactantes y niños que reciben terapia prolongada con corticoesteroides tienen un riesgo especial de aumento de la presión intracraneal.

Dosis altas de corticoesteroides pueden producir pancreatitis en niños.

4.5. Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

La metilprednisolona es un sustrato de la enzima del citocromo P450 y se metaboliza

principalmente por la enzima CYP3A4. La CYP3A4 es la enzima dominante de la subfamilia CYP más abundante en el hígado de los humanos adultos. Ésta cataliza la 6 β -hidroxilación de esteroides, el paso metabólico de Fase I esencial para los corticoesteroides endógenos y sintéticos. Muchos otros compuestos son también sustratos de CYP3A4, algunos de los cuales (así como otros medicamentos) han demostrado alterar el metabolismo de los glucocorticoesteroides por inducción (aumento) o inhibición de la enzima CYP3A4.

INHIBIDORES DE CYP3A4 – Los medicamentos que inhiben la actividad de CYP3A4 generalmente disminuyen la depuración hepática y aumentan la concentración plasmática de los medicamentos sustrato de CYP3A4, como la metilprednisolona. En presencia de un inhibidor de CYP3A4, podría requerirse la titulación de la dosis de metilprednisolona para evitar toxicidad por esteroides.

INDUCTORES DE CYP3A4 – Los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4 generalmente aumentan la depuración hepática, produciendo disminución de la concentración plasmática de los medicamentos que son sustrato de CYP3A4. La coadministración puede requerir aumento de la dosis de metilprednisolona para lograr el resultado deseado.

SUSTRATOS DE CYP3A4 – En presencia de otro sustrato de CYP3A4, la depuración hepática de metilprednisolona podría verse afectada, lo que hace necesarios ajustes correspondientes de la dosis. Es posible que los eventos adversos asociados con la utilización del medicamento ocurran con mayor probabilidad con la coadministración.

EFFECTOS NO MEDIADOS POR CYP3A4 – Otras interacciones y efectos que pueden ocurrir con metilprednisolona se describen en la [Tabla 1](#).

La [Tabla 1](#) proporciona una lista y descripciones de las interacciones medicamentosas o efectos más comunes y/o clínicamente importantes con metilprednisolona.

Tabla 1. Interacciones/efectos farmacológicos importantes de metilprednisolona con otras sustancias

Clase o Tipo de Medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción/Efecto
Antibacteriano - ISONIAZIDA	INHIBIDOR CYP3A4. Además, hay un efecto potencial de metilprednisolona, en el aumento de la tasa de acetilación y depuración de la isoniazida.
Antibiótico, Antituberculoso – RIFAMPIN	INDUCTOR DE CYP3A4
Anticoagulantes (orales)	El efecto de metilprednisolona sobre los anticoagulantes orales varía. Existen informes de disminución, así como de aumento de los efectos de los anticoagulantes cuando se suministran concurrentemente con corticoesteroides. Por tanto, se deben controlar los índices de coagulación para mantener los efectos anticoagulantes deseados.
Anticonvulsivantes – CARBAMAZEPINA	INDUCTOR (y SUSTRATO) DE CYP3A4
Anticonvulsivos – FENOBARBITAL – FENITOÍNA	INDUCTORES DE CYP3A4

Clase o Tipo de Medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción/Efecto
Anticolinérgicos – BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES	Los corticoesteroides pueden afectar el efecto de los anticolinérgicos. 1) Se ha reportado miopatía aguda con la utilización concomitante de altas dosis de corticoesteroides y anticolinérgicos, por ejemplo bloqueadores neuromusculares. (para información adicional ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones, Musculo-esquelético) 2) En pacientes que toman corticoesteroides se ha reportado antagonismo de los efectos bloqueadores neuromusculares de pancuronio y vecuronio. Se espera esta interacción con todos los bloqueadores neuromusculares competitivos.
Anticolinesterasas	Los esteroides pueden reducir los efectos de las anticolinesterasas en miastenia gravis.
Antidiabéticos	Debido a que los corticoesteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en sangre, pueden requerirse ajustes de la dosis de agentes antidiabéticos.
Antieméticos – APREPITANT – FOSAPREPITANT	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DE CYP3A4
Antivirales - INHIBIDORES DE LA VIH-PROTEASA	INHIBIDORES CYP3A4 (y SUSTRATOS) 1) Los inhibidores de la proteasa, como indinavir y ritonavir, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los corticoesteroides. 2) Los corticoesteroides pueden inducir el metabolismo de los inhibidores de la VIH-proteasa, dando como resultado concentraciones plasmáticas reducidas.
Inhibidores de la aromatasa - AMINOGLUTETIMIDA	La supresión adrenal inducida por la aminoglutetimida puede exacerbar los cambios endocrinos causados por el tratamiento prolongado con glucocorticoides.
Antifúngicos – ITRACONAZOL – KETOCONAZOL	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DE CYP3A4
Bloqueadores de los Canales del Calcio – DILTIAZEM	INHIBIDOR (y SUSTRATO) DE CYP3A4
Anticonceptivos (orales) – ETINILESTRADIOL/ NORETINDRONA	INHIBIDOR (y SUSTRATO) DE CYP3A4
– JUGO DE TORONJA	INHIBIDOR DE CYP3A4
Inmunosupresor – CICLOSPORINA	INHIBIDOR (y SUSTRATO) DE CYP3A4 1) Con la utilización concurrente de ciclosporina y metilprednisolona se presenta inhibición mutua del metabolismo, que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de alguno o ambos medicamentos. Por tanto, es posible que los eventos adversos asociados con la utilización

Clase o Tipo de Medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción/Efecto
	de alguno de los medicamentos ocurran con mayor probabilidad durante la coadministración. 2) Se han reportado convulsiones con la utilización concurrente de metilprednisolona y ciclosporina.
Inmunosupresor – CICLOFOSFAMIDA – TACROLIMUS	SUSTRATOS DE CYP3A4
Antibacteriano macrólido – CLARITROMICINA – ERITROMICINA	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DE CYP3A4
Antibacteriano macrólido – TROLEANDOMICINA	INHIBIDOR DE CYP3A4
AINES (medicamentos antiinflamatorios no esteroides) – Altas dosis de ASPIRINA (ácido acetilsalicílico)	1) Se puede aumentar la incidencia de sangrado gastrointestinal y ulceración cuando los corticoesteroides se administran con AINEs. 2) La metilprednisolona puede aumentar la depuración de altas dosis de aspirina, lo que puede llevar a disminución en los niveles del salicilato. La discontinuación del tratamiento de metilprednisolona puede llevar a niveles séricos aumentados de salicilato, lo cual podría generar un aumento del riesgo de toxicidad por salicilato.
Agentes depletors del potasio	Cuando se administran corticoesteroides concomitantemente con agentes depletors del potasio (por ejemplo, diuréticos), debe observarse estrechamente a los pacientes en busca de desarrollo de hipocalcemia. Hay un aumento en el riesgo de hipocalcemia con el uso concurrente de corticoesteroides con anfotericina B, xantenos, o agonistas beta 2.

4.6. Fertilidad, embarazo y Lactancia

Fertilidad

En estudios con animales, los corticoesteroides demostraron ocasionar deterioro de la fertilidad (ver sección 5.3 Datos pre clínicos de seguridad).

Embarazo

Estudios realizados en animales han revelado que los corticoesteroides, administrados en altas dosis a las madres, pueden causar malformaciones fetales. Sin embargo, los corticoesteroides no parecen causar anomalías congénitas cuando se administran a mujeres embarazadas.

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

Algunos corticoesteroides cruzan con facilidad la placenta. Un estudio retrospectivo encontró incremento de la incidencia de bajo peso al nacer en infantes de madres que recibieron corticoesteroides. En humanos, el riesgo de bajo peso al nacer parece estar vinculado con la dosis, y puede reducirse al administrar dosis más bajas de corticosteroides.

Los lactantes nacidos de madres que han recibido dosis sustanciales de corticoesteroides durante el embarazo deben observarse de manera cuidadosa y evaluarse en busca de signos de insuficiencia adrenal, aunque la insuficiencia adrenal neonatal parece ser rara en infantes expuestos *in útero* a corticoesteroides.

No hay efectos conocidos de los corticoesteroides durante el parto.

Se han observado cataratas en lactantes nacidos de madres sometidas a tratamiento a largo plazo con corticoesteroides durante el embarazo.

Lactancia

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

4.7. Efectos en la habilidad para el manejo y uso de maquinarias

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de los corticoesteroides sobre la habilidad para manejar o usar maquinaria. Pueden producirse efectos no deseados, como mareo, vértigo, molestias visuales y fatiga, después del tratamiento con corticoesteroides. En caso de presentar síntomas, los pacientes no deben conducir, ni operar maquinaria.

4.8. Efectos no deseados

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento por SOC y categoría de frecuencia de CIOMS listadas en orden de gravedad médica descendente dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000	Muy raro <1/10.000	Frecuencia Desconocida (No puede calcularse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones						Infección oportunista, Infección, Peritonitis [†]
Trastornos de la sangre y el sistema linfático						Leucocitosis
Trastornos del sistema inmune						Hipersensibilidad al medicamento, Reacción anafiláctica, Reacción anafilactoide
Trastornos endocrinos						Estado cushingoide, Hipopituitarismo, Síndrome de abstinencia de los esteroides
Trastornos del metabolismo y la nutrición						Acidosis metabólica, Retención de sodio, Retención de líquidos, Alcalosis hipocalémica, Dislipidemia, Deterioro de la tolerancia a la glucosa, Incremento de los requerimientos de insulina (o de agentes hipoglucémicos orales en diabéticos), Lipomatosis, Aumento del apetito (que puede causar aumento de peso)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000	Muy raro <1/10.000	Frecuencia Desconocida (No puede calcularse a partir de los datos disponibles)
Trastornos psiquiátricos						Trastorno afectivo (incluso estado de ánimo deprimido, eufórico, labilidad afectiva, dependencia al medicamento, pensamiento suicida), Trastorno psicótico (incluso manía, delirio, alucinación, y esquizofrenia), Comportamiento psicótico, Trastorno mental, Cambios de personalidad, Estado confusional, Ansiedad, Cambios en el estado de ánimo, Comportamiento anormal, insomnio, Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso						Lipomatosis epidural, Incremento de la presión intracraneal (con papiledema [hipertensión intracraneal benigna]), convulsiones, Amnesia, Trastorno cognitivo, Mareos, Dolor de cabeza
Trastornos oculares						Coriorretinopatía, Cataratas, Glaucoma, Exoftalmos
Trastornos del oído y del laberinto						Vértigo
Trastornos cardíacos						Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles)
Trastornos vasculares						Trombosis, Hipertensión, Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino						Embolismo pulmonar, hipo
Trastornos gastrointestinales						Úlcera péptica (con posible perforación de la úlcera péptica y hemorragia por úlcera péptica), Perforación intestinal, Hemorragia gástrica, Pancreatitis, Esofagitis ulcerativa, Esofagitis, Distensión abdominal, Dolor abdominal, Diarrea, Dispepsia, Náuseas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000	Muy raro <1/10.000	Frecuencia Desconocida (No puede calcularse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						Angioedema, Hirsutismo, Petequias, Equimosis, Atrofia de la piel, Eritema, Hiperhidrosis, Estrías en la piel, Erupción, Prurito, Urticaria, Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						Debilidad muscular, Mialgia, Miopatía, Atrofia muscular, Osteoporosis, Osteonecrosis, Fractura patológica, Artropatía neuropática, Artralgia, Retardo en el crecimiento
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama						Irregularidades en la menstruación
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración						Deterioro en el proceso de cicatrización, Edema periférico, Fatiga, Malestar
Investigaciones						Aumento de la presión intraocular, Disminución de la tolerancia a los carbohidratos, Disminución del potasio en sangre, Aumento del calcio en la orina, Aumento de la alanina aminotransferasa, Aumento del aspartato aminotransferasa, Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, Aumento de urea en la sangre, Supresión* de reacciones a pruebas cutáneas .
Lesión, envenenamiento y complicaciones en los procedimientos						Fractura con compresión espinal, Ruptura de tendón

* No es un término preferido (TP) de MedDRA

† La peritonitis puede ser el signo o síntoma emergente primario de un trastorno gastrointestinal como perforación, obstrucción o pancreatitis (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso).

4.9. Sobredosis

No hay un síndrome clínico de sobredosis aguda con corticoesteroides. Los reportes de toxicidad aguda y/o muerte después de la sobredosis por corticoesteroides son raros. En caso de

sobredosis, no hay antídoto específico disponible; el tratamiento es de soporte y sintomático. La metilprednisolona es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

La metilprednisolona es un potente anti-inflamatorio esteroideo. Tiene mayor potencia anti-inflamatoria que la prednisolona y menos tendencia que esta última a inducir retención de sodio y agua. La potencia relativa de la metilprednisolona frente a hidrocortisona es al menos cuatro a uno.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Independiente de la vía de administración, la farmacocinética de la metilprednisolona es lineal.

Absorción:

La metilprednisolona se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima de metilprednisolona se alcanza alrededor de 1,5 a 2,3 horas luego de la dosis, en administración oral en adultos saludables normales.

La biodisponibilidad absoluta de metilprednisolona en personas normales sanas generalmente es alta (82% a 89%) después de administración oral.

Distribución:

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

Metabolismo:

En los humanos, la metilprednisolona se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos; los principales son 20 α -hidroximetilprednisolona y 20 β -hidroximetilprednisolona. El metabolismo en el hígado ocurre principalmente a través de la enzima CYP3A4. Para una lista de interacciones medicamentosas basadas en el metabolismo mediado por CYP3A4, ver sección 4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.

La metilprednisolona, al igual que muchos sustratos CYP3A4, también puede ser sustrato de la glicoproteína-p, transportador de membrana dependiente de ATP, influenciando la distribución en el tejido y las interacciones con otros medicamentos.

Eliminación:

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

5.3. Datos clínicos de seguridad

Las bases de datos no clínicas, en combinación con la evidencia de seguridad recogida durante los años de experiencia clínica y vigilancia post-comercialización, sustenta la seguridad de las tabletas de metilprednisolona como un potente agente anti-inflamatorio en trastornos inflamatorios a corto plazo.

Con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, la toxicidad de dosis repetidas en ratones, ratas, conejos y perros, utilizando vías de administración intravenosa,

intraperitoneal, subcutánea, intramuscular y oral, no se identificaron peligros no esperados. Las toxicidades observadas en los estudios de dosis repetida son las esperadas con la exposición continuada a esteroides adrenocorticales exógenos.

Potencial carcinogénico:

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

Potencial mutagénico:

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

Toxicidad reproductiva:

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

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