



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Acetato de Metilprednisolona
Fecha CDS que reemplaza: 14 de Enero de 2016
Fecha efectiva: 10 de Agosto de 2016
Versión CDS: 12.0

1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO

DEPO-MEDROL®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Acetato de metilprednisolona 40 mg/mL.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión acuosa estéril para inyección

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Terapia corticoesteroide

A. ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR (Depo-Medrol 40 mg/mL x 1 mL) (Depo-Medrol 40 mg/mL x 5 mL)

Cuando la terapia oral no sea factible y la concentración, forma farmacéutica y vía de administración del medicamento permitan razonablemente su preparación para el tratamiento de la condición, la utilización intramuscular de acetato de metilprednisolona está indicada de la siguiente forma:

1. Trastornos Endocrinos

Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria (hidrocortisona o cortisona, son los medicamentos de elección. Cuando sea aplicable pueden usarse análogos sintéticos en conjunción con mineralocorticoesteroides. En la infancia la suplencia con mineralocorticoesteroides es de particular importancia).

Insuficiencia adrenocortical aguda (hidrocortisona o cortisona, son los medicamentos de elección. Puede ser necesaria la suplencia con mineralo-corticoesteroides, particularmente cuando se utilicen análogos sintéticos).

- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Hipercalcemia asociada con cáncer

- Tiroiditis no supurativa

2. Enfermedades Reumáticas

Como terapia adyuvante para administración a corto plazo, (para ayudar al paciente durante un episodio agudo o en el caso de exacerbación), en:

- Osteoartritis post-traumática
- Epicondilitis
- Sinovitis por osteoartritis
- Tenosinovitis aguda no específica
- Artritis reumatoide, incluida artritis reumatoide juvenil (algunos casos seleccionados pueden requerir terapia de mantenimiento con dosis bajas)
- Artritis psoriásica
- Artritis gotosa aguda
- Espondilitis anquilosante
- Bursitis aguda y subaguda

3. Enfermedades del Colágeno

Durante la exacerbación o como terapia de mantenimiento en casos seleccionados de:

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

4. Enfermedades Dermatológicas

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

5. Estados Alérgicos

Control de enfermedades alérgicas severas o incapacitantes, intratables luego de ensayos adecuados con tratamientos convencionales, en:

- Asma bronquial
- Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos
- Dermatitis por contacto
- Reacciones urticariales en transfusiones
- Dermatitis atópica
- Edema laríngeo agudo no infeccioso [la adrenalina es el medicamento de primera elección]
- Enfermedad del suero
- Rinitis alérgica estacional o perenne

6. Enfermedades Oftálmicas

Procesos alérgicos o inflamatorios severos, agudos y crónicos con compromiso ocular, como:

- Herpes zóster oftálmico
- Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos
- Iritis, iridociclitis

- Inflamación del segmento anterior
- Coriorretinitis
- Conjuntivitis alérgica
- Uveítis posterior difusa
- Úlceras corneanas alérgicas marginales
- Neuritis óptica
- Queratitis

7. **Enfermedades Gastrointestinales**

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

- Colitis ulcerativa (terapia sistémica)
- Enteritis regional (terapia sistémica)

8. **Enfermedades Respiratorias**

- Tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada cuando se utiliza asociado con quimioterapia anti-tuberculosa apropiada
- Sarcoidosis sintomática
- Beriliosis
- Síndrome de Loeffler no tratable con otros medios
- Neumonitis por aspiración

9. **Trastornos Hematológicos**

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

10. **Enfermedades Neoplásicas**

Para el manejo paliativo de:

- Leucemias y linfomas
- Leucemia aguda de la infancia

11. **Estados Edematosos**

Para inducir diuresis o remisión de la proteinuria en el síndrome nefrótico idiopático sin uremia o por lupus eritematoso.

12. **Sistema nervioso**

Exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple.

13. **Otras**

Meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente cuando se utilice concurrentemente con quimioterapia antituberculosa apropiada.

- Triquinosis con compromiso neurológico o miocárdico.

B. ADMINISTRACIÓN INTRASINOVIAl O EN TEJIDOS BLANDOS (Depo-Medrol 40 mg/mL x 5 mL) (incluida, la administración periarticular e intrabursal) - Ver 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

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

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

C. ADMINISTRACIÓN INTRALESIONAL (Depo-Medrol 40 mg/mL x 5 mL)

DEPO-MEDROL está indicado para uso intralesional en:

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

DEPO-MEDROL puede ser útil en tumores quísticos (ganglios) en aponeurosis o tendones.

4.2 Posología y Método de Administración

Debido a las posibles incompatibilidades físicas, DEPO-MEDROL Suspensión Acuosa Estéril (acetato de metilprednisolona) no deberá diluirse, ni mezclarse con otras soluciones. Antes de la administración las suspensiones parenterales deberán inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas suspendidas y decoloración, siempre y cuando el medicamento y el recipiente lo permitan.

Administración para Efectos Locales

La terapia con DEPO-MEDROL no elimina la necesidad de implementar las medidas convencionales empleadas. Aunque este método de tratamiento disminuye los síntomas, no representa una cura, y la hormona no tiene ningún efecto sobre la causa de la inflamación.

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

Las dosis indicadas en la siguiente Tabla se suministran como guía general:

Tabla 1. Guía Posológica General

Tamaño de la Articulación	Ejemplos	Rango de Dosificación
Grande	Rodilla Tobillo Hombro	20-80 mg
Mediana	Codos Muñecas	10-40 mg
Pequeña	Matacarpofalángica Interfalángica Esternoclavicular	4-10 mg

Tamaño de la Articulación	Ejemplos	Rango de Dosificación
	Acromioclavicular	

Procedimiento: Se recomienda revisar la anatomía de la articulación involucrada antes de intentar la inyección intraarticular. Con el fin de obtener pleno efecto antiinflamatorio, es importante que la inyección se realice dentro del espacio sinovial. Empleando la misma técnica estéril usada para punción lumbar, se inserta rápidamente una aguja estéril calibre 20-24 (acoplada a una jeringa seca) dentro de la cavidad sinovial. La infiltración de procaína es opcional. La aspiración de unas pocas gotas de líquido articular con una jeringa sirve para comprobar que la aguja ha penetrado el espacio articular. El sitio de inyección para cada articulación es aquel lugar en donde la cavidad sinovial es más superficial y con menos vasos y nervios grandes. Con la aguja en el lugar, se retira la jeringa de aspiración y se sustituye por una segunda jeringa con la cantidad deseada de DEPO-MEDROL. Se retrae luego el émbolo ligeramente hacia fuera para aspirar líquido sinovial y asegurar que la aguja se encuentra todavía en el espacio sinovial. Después de la inyección, la articulación se mueve suavemente unas pocas veces para ayudar a mezclar el líquido sinovial y la suspensión. El sitio se cubre con un pequeño vendaje estéril.

Los sitios apropiados para la inyección intraarticular incluyen: rodilla, tobillo, muñeca, codo, hombro y articulaciones falángicas y de la cadera. Debido a que ocasionalmente hay dificultades para entrar en la articulación de la cadera, deberán tomarse precauciones a fin de evitar punzar cualquiera de los vasos sanguíneos grandes del área. Las articulaciones no apropiadas para la inyección son las anatómicamente inaccesibles, como las articulaciones espinales y especialmente las articulaciones sacroilíacas que no poseen espacios sinoviales. Los fracasos de los tratamientos son con mucha frecuencia el resultado de la penetración fallida al espacio articular. Poco o ningún beneficio podrá obtenerse luego de la inyección en el tejido aledaño. Si se presentan fracasos terapéuticos cuando las inyecciones se colocan certeramente en los espacios sinoviales, según se determina por la aspiración de líquido, repetir las inyecciones será de poca utilidad.

La terapia local no altera el proceso de la enfermedad subyacente. Siempre que sea posible, deberá emplearse terapia integral incluyendo fisioterapia y corrección ortopédica.

Luego de la terapia intraarticular con corticoesteroides, deberán tomarse precauciones a fin de evitar la sobreutilización de las articulaciones en las cuales se obtenga algún beneficio sintomático. La negligencia en esta materia puede dar cabida a mayor deterioro de la articulación, el cual superará los efectos beneficiosos del esteroide.

No deberán inyectarse articulaciones inestables. La inyección intraarticular repetida puede, en algunos casos, resultar en inestabilidad de la articulación. Se recomienda el seguimiento con rayos X en casos seleccionados a fin de detectar deterioro.

Si se utiliza un anestésico local antes de la inyección de DEPO-MEDROL, deberán leerse y observarse cuidadosamente las precauciones del inserto del empaque del anestésico.

2. Bursitis. Debe prepararse de manera estéril el área aledaña al sitio de inyección y hacerse una “roncha” en el sitio con una solución de clorhidrato de procaína al 1 %. Se inserta dentro de la bursa una aguja calibre 20 a 24 acoplada a una jeringa seca y se aspira el líquido. La aguja se deja en el lugar y se cambia la jeringa de aspiración por una jeringa pequeña que contenga la dosis deseada. Después de la inyección, se retira la aguja y se aplica un pequeño vendaje.

3. Efectos Locales Varios: Ganglio, Tendinitis, Epicondilitis. Deberá tenerse cuidado en el tratamiento de condiciones como tendinitis o tenosinovitis, después de la aplicación de un antiséptico apropiado en la piel subyacente, con el fin de inyectar la suspensión en la vaina del

tendón y no en la sustancia del tendón. El tendón puede palparse fácilmente cuando se coloca en posición de estiramiento. En el caso del tratamiento de condiciones como la epicondilitis, deberá marcarse cuidadosamente el área de mayor sensibilidad al tacto e infiltrar la suspensión en dicha área. En el caso de ganglio (nódulos) en las vainas de los tendones, la suspensión se inyecta directamente en el quiste. En muchos casos, la administración de una sola inyección causa una marcada reducción en el tamaño del tumor quístico y puede producir su desaparición.

Las dosis usadas para el tratamiento de las diversas condiciones de las estructuras tendinosas o bursales listadas anteriormente varían con la condición a ser tratada y oscilan entre 4 y 30 mg. En el caso de condiciones recurrentes o crónicas, puede ser necesario el uso de inyecciones repetidas.

Con cada inyección, deberán observarse las precauciones habituales sobre esterilidad.

4. Inyecciones de Efecto Local en Condiciones Dermatológicas. Luego de la limpieza con un antiséptico apropiado como alcohol al 70%, se inyectan 20-60 mg en la lesión. En el caso de lesiones grandes, puede ser necesario distribuir dosis de 20 a 40 mg mediante inyecciones locales repetidas. Deberán tomarse precauciones a fin de evitar la inyección de un volumen de fármaco que pueda causar isquemia que puede resultar en áreas de esfacelación. Usualmente se emplean de 1 a 4 inyecciones, los intervalos entre inyecciones varían con el tipo de lesión objeto de tratamiento y la duración de la mejoría producida por la inyección inicial.

La siguiente precaución se refiere únicamente a la formulación que contiene alcohol bencílico: Es esencial tomar precauciones especiales cuando se vayan a usar viales multidosis a fin de prevenir la contaminación del contenido (ver sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso**).

Administración para Efectos Sistémicos

La dosificación intramuscular varía con la condición a ser tratada. Si se desea un efecto prolongado, la dosis semanal puede calcularse multiplicando la dosis diaria oral por 7 y aplicar esta dosis en inyección intramuscular única.

La dosificación debe individualizarse de acuerdo con la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente. En lactantes y niños, la dosificación recomendada tendrá que reducirse, pero la dosificación deberá ajustarse según la severidad de la condición en lugar de ceñirse estrictamente a la edad o peso corporal.

La terapia hormonal debe considerarse como adyuvante y no es reemplazo de la terapia convencional. La dosificación debe disminuirse o suspenderse gradualmente cuando el medicamento se haya suministrado durante varios días. La severidad, pronóstico y duración esperada de la enfermedad y la reacción del paciente al medicamento son factores a tener en cuenta para determinar la dosificación. El tratamiento deberá discontinuarse en caso que se observe un período de remisión espontánea de una condición crónica. Deberán efectuarse estudios de laboratorio, como análisis de orina, glicemia postprandial a las dos horas, determinación de la presión sanguínea y peso corporal, y deberán tomarse rayos X de tórax a intervalos regulares durante la terapia prolongada. Es aconsejable tomar rayos X del tracto gastrointestinal superior en pacientes con antecedentes de úlcera o de dispepsia significativa.

En pacientes con síndrome adrenogenital, una sola inyección intramuscular de 40 mg cada dos semanas puede ser adecuada. Para la terapia de mantenimiento de pacientes con artritis reumatoide, la dosis intramuscular semanal variará entre 40-120 mg. La dosificación usual en pacientes con lesiones dermatológicas que hayan respondido a la terapia con corticoesteroides sistémicos se sitúa entre 40 y 120 mg de acetato de metilprednisolona administrados

intramuscularmente a intervalos semanales, durante una a cuatro semanas. En la dermatitis aguda severa ocasionada por hiedra venenosa, el alivio puede observarse dentro de las 8-12 horas siguientes a la administración intramuscular de una dosis única de 80 a 120 mg. En la dermatitis crónica por contacto, puede ser necesaria la aplicación de inyecciones repetidas a intervalos de 5-10 días. En el caso de dermatitis seborréica, el uso de una dosis semanal de 80 mg puede ser adecuada.

Luego de la administración intramuscular de 80-120 mg a pacientes asmáticos, el alivio puede presentarse dentro de las 6-48 horas siguientes a la dosificación y persistir durante un periodo que puede oscilar desde varios días hasta dos semanas. Del mismo modo, en pacientes con rinitis alérgica (fiebre del heno), una dosis intramuscular de 80 - 120 mg puede ser suficiente para obtener alivio de los síntomas dentro de las seis horas siguientes a la dosificación, persistiendo durante un periodo comprendido entre varios días a tres semanas.

En el evento, que signos de estrés acompañen la condición a ser tratada, deberá incrementarse la dosificación de la suspensión. Si se necesita un efecto hormonal rápido y de intensidad máxima, estará indicada la administración intravenosa de succinato sódico de metilprednisolona, altamente soluble.

4.3 Contraindicaciones

El acetato de metilprednisolona está contraindicado en:

- Pacientes que padecen infecciones micóticas sistémicas
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o cualquier otro componente de la formulación.
- Utilización por vía intratecal
- Utilización por vía epidural
- Utilización por vía intravenosa

La administración de vacuna vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Para:

Formulación MGPC (Cloruro de miristil gamma picolinio)

Este producto no es apropiado para uso en múltiples dosis. Luego de la administración de la dosis deseada, deberá descartarse toda porción de suspensión remanente.

O para:

Formulación con Alcohol Bencílico

Este producto contiene alcohol bencílico, el cual es potencialmente tóxico cuando se administra localmente en el tejido nervioso. La cantidad de alcohol bencílico por cada 1 mL es 9,16 mg.

El uso de dosis múltiples de DEPO-MEDROL partiendo de un solo vial exige cuidados especiales a fin de evitar la contaminación. Aunque el producto viene inicialmente estéril, el uso de cualquier dosis extraída de viales de múltiples dosis puede acarrear contaminación, a menos que se observen técnicas de asepsia estrictas. También es necesario tener cuidado con el uso de las jeringas y agujas estériles desechables.

Si bien los cristales de esteroides adrenales suprimen la reacción inflamatoria en la dermis, su presencia puede causar desintegración de los elementos celulares y cambios fisicoquímicos en la

sustancia de base del tejido conectivo. Los cambios dérmicos y/o subdérmicos resultantes, de ocurrencia infrecuente, pueden formar depresiones en la piel del sitio de inyección. El grado en el cual ocurre esta reacción variará con la cantidad de esteroide adrenal inyectado. La regeneración de la piel es usualmente completa en pocos meses o después de que se hayan absorbido todos los cristales del esteroide adrenal.

Con el fin de minimizar la incidencia de atrofia dérmica y subdérmica, deberán tomarse precauciones para no exceder las dosis recomendadas al momento de las inyecciones. En lo posible, deberán hacerse múltiples inyecciones pequeñas en el área de la lesión. La técnica de inyección intrasínovial e intramuscular deberá incluir precauciones contra la inyección o las fugas dentro de la dermis. La inyección en el músculo deltoides deberá evitarse debido a la alta incidencia de atrofia subcutánea observada.

DEPO-MEDROL no debe administrarse por una ruta diferente a las listadas en la sección **4.1 INDICACIONES**. Resulta crucial el uso de una técnica apropiada durante la administración de DEPO-MEDROL y el suficiente cuidado para garantizar la apropiada aplicación del medicamento.

Se han informado eventos médicos severos asociados con las vías de administración intratecal/epidural (ver sección **4.8 Efectos Indeseables**). Deben tomarse medidas adecuadas para evitar la inyección intravascular.

Advertencias y Precauciones Generales

El siguiente párrafo se refiere únicamente a la formulación con alcohol bencílico. Cuando se vayan a utilizar viales que contengan múltiples dosis, es esencial tomar precauciones especiales tendientes a impedir la contaminación del contenido. Existen evidencias que el cloruro de benzalconio no es un antiséptico adecuado para esterilizar la boca de los viales multidosis. Se recomienda el uso de una solución de povidona-yodo, o un producto similar, para limpiar la parte superior del vial antes de la aspiración del contenido. (Ver sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso**).

Las siguientes precauciones adicionales se aplican al uso de corticoesteroides parenterales.

La inyección intrasínovial de un corticoesteroide puede producir efectos sistémicos como también efectos locales.

Es necesario el examen apropiado del fluido articular a fin de excluir un proceso séptico.

Un aumento marcado del dolor, acompañado por hinchazón local y posterior restricción del movimiento articular, fiebre y malestar, puede sugerir el desarrollo de artritis séptica. Si tal complicación ocurre y se confirma el diagnóstico, deberá instaurarse terapia antimicrobiana apropiada.

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

Los corticoesteroides no deben inyectarse en articulaciones inestables.

La técnica estéril es necesaria para prevenir infecciones o contaminación.

Debe tenerse en cuenta la velocidad de absorción más lenta de la administración intramuscular.

Efectos Inmunosupresores/Aumento de la Susceptibilidad a las Infecciones

Los corticoesteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede presentarse reducción de la resistencia corporal e incapacidad para localizar la infección con el uso de corticoesteroides. Las infecciones con cualquier patógeno, incluidos organismos virales, bacterianos, micóticos, protozoarios o helmínticos, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociados con el uso de corticoesteroides solos o en combinación con otros inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, inmunidad humoral, o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser severas y en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticoesteroides, incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

En presencia de infección aguda, no emplee la administración intrasinovial, intrabursal o intratendinosa.

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

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticoesteroides. La administración de vacunas inactivadas puede realizarse a pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticoesteroides; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede disminuirse. Los procedimientos de inmunización indicados pueden realizarse en pacientes que están recibiendo dosis no inmunosupresoras de corticoesteroides.

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

En caso que los corticoesteroides estén indicados en pacientes con tuberculosis latente o exista reactividad a la tuberculina, será necesaria una estrecha vigilancia dado que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticoesteroides, estos pacientes deberán recibir quimiopprofilaxis.

Se ha reportado ocurrencia del sarcoma de Kaposi en pacientes que estaban recibiendo terapia con corticoesteroides. La interrupción de los corticoesteroides puede conllevar a la remisión clínica.

El papel de los corticoesteroides en el choque séptico es controversial, con estudios iniciales que reportan efectos tanto benéficos como nocivos. Más recientemente, se ha sugerido que la suplementación con corticoesteroides es benéfica en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su utilización rutinaria en el choque séptico. Una revisión sistémica de la utilización de corticoesteroides a dosis altas y corta duración no respalda su utilización. Sin embargo, los metaanálisis y una revisión sugieren que tratamientos más prolongados (5-11 días) de corticoesteroides a bajas dosis pueden reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de los vasopresores.

Efectos sobre el Sistema Inmunitario

Pueden presentarse reacciones alérgicas. Debido a la ocurrencia de casos raros de reacciones anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia parenteral con corticoesteroides,

deberán tomarse medidas de precaución apropiadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

Efectos Endocrinos

En pacientes bajo terapia con corticoesteroides sometidos a estrés inusual está indicado el incremento de la dosificación de corticoesteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

Dosis farmacológicas de corticoesteroides administradas durante periodos prolongados pueden producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) (insuficiencia corticosuprarrenal secundaria). El grado y duración de la insuficiencia corticosuprarrenal producida varían entre los pacientes y depende de la dosis, la frecuencia, el tiempo de administración y la duración del tratamiento con glucocorticoesteroides. Este efecto puede minimizarse utilizando un tratamiento día por medio.

Además, la insuficiencia suprarrenal aguda que produce desenlaces mortales puede presentarse si los glucocorticoesteroides se interrumpen abruptamente. La insuficiencia corticosuprarrenal secundaria puede, por tanto minimizarse mediante la reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la interrupción del tratamiento; por tanto, en cualquier situación de estrés que ocurra durante dicho periodo, deberá volverse a instaurar la hormonoterapia.

Puede también presentarse “síndrome de abstinencia” de esteroides aparentemente no relacionado con la insuficiencia corticosuprarrenal después de la interrupción abrupta de los glucocorticoesteroides. Este síndrome incluye síntomas como anorexia, náuseas, vómito, letargia, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso e hipotensión. Se cree que estos efectos se deben al cambio repentino en la concentración de glucocorticoesteroides, más que a niveles bajos de corticoesteroides.

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

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

Metabolismo y Nutrición

Los corticoesteroides, incluida la metilprednisolona, pueden aumentar la glicemia, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a las personas en tratamiento prolongado con corticoesteroides a la diabetes mellitus.

Efectos Psiquiátricos

Pueden aparecer trastornos psíquicos con el uso de corticoesteroides, los cuales pueden ir desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios en la personalidad y depresión severa hasta claras manifestaciones psicóticas. Además, la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas pueden empeorar por causa de los corticoesteroides.

Pueden presentarse reacciones adversas psiquiátricas graves con los esteroides sistémicos. Los síntomas aparecen a los pocos días o semanas de iniciado el tratamiento. La mayoría de las reacciones desaparecen después de la reducción de la dosis o interrupción del medicamento, aunque podría requerirse tratamiento específico. Se han reportado efectos psicológicos una vez suspendidos los corticoesteroides; se desconoce la frecuencia. Debe recomendarse a los

pacientes/cuidadores buscar atención médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha depresión o ideas suicidas. Debe advertirse a los pacientes/cuidadores sobre las posibles alteraciones psiquiátricas que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución gradual de la dosis/interrupción de los esteroides sistémicos.

Efectos sobre el Sistema Nervioso

Los corticoesteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con crisis epilépticas.

Los corticoesteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con miastenia gravis (ver también miopatía en la sección Efectos Musculares).

Aunque los ensayos clínicos controlados han demostrado que los corticoesteroides parecen eficaces para aumentar la velocidad de la resolución de exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, no mostraron que los corticoesteroides afecten el desenlace final o la historia natural de la enfermedad. Los estudios mostraron que dosis relativamente altas de corticoesteroides son necesarias para demostrar un efecto significativo (ver Posología y Método de Administración).

Hay informes de lipomatosis epidural en pacientes a quienes se administran corticoesteroides, con uso a largo plazo y en altas dosis.

Efectos Oculares

El uso prolongado de corticoesteroides puede producir cataratas posterosubcapsulares y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos o aumento de la presión intraocular que podría conllevar a glaucoma con posibles daños en el nervio óptico, y puede estimular el establecimiento de infecciones oculares secundarias causadas por hongos o virus.

Los corticoesteroides deben usarse cautelosamente en pacientes con herpes simplex ocular debido al riesgo de perforación de la córnea.

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

Efectos Cardíacos

Los efectos de los glucocorticoesteroides sobre el sistema cardiovascular, por ejemplo dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados, con factores de riesgo cardiovasculares existentes, a efectos cardiovasculares adicionales si se utilizan dosis altas y tratamientos prolongados. En consecuencia, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes y deberá prestarse atención a la modificación del riesgo y realizar control cardíaco adicional si es necesario.

En caso de insuficiencia cardíaca congestiva, los corticoesteroides sistémicos deben utilizarse con precaución y únicamente si es estrictamente necesario.

Efectos Vasculares

Se ha reportado trombosis, incluyendo tromboembolismo venoso, con el uso de corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.

Los corticoesteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión.

Efectos Gastrointestinales

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe consenso universal sobre si los corticoesteroides por sí mismos son responsables de las úlceras pépticas encontradas durante el tratamiento; sin embargo, el tratamiento con glucocorticoesteroides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica, de modo que puede ocurrir perforación o hemorragia sin presencia de dolor significativo. La terapia con glucocorticoesteroides puede enmascarar una peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales, como perforación, obstrucción o pancreatitis. La combinación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal.

Los corticoesteroides deben usarse con cautela en colitis ulcerativa no específica principalmente cuando exista la probabilidad inminente de perforación, abscesos u otra infección piogénica. Debe tenerse cautela en los casos de diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, cuando los esteroides se usan como monoterapia o como terapia adyuvante.

Efectos Hepatobiliares

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

Efectos Musculoesqueléticos

Se reportó miopatía aguda con la utilización de dosis altas de corticoesteroides que ocurrió más a menudo en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (por ejemplo miastenia gravis) o en pacientes que estaban recibiendo tratamiento concomitante con anticolinérgicos, como por ejemplo medicamentos que producen bloqueo neuromuscular (como pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede comprometer músculos oculares y respiratorios y conllevar a cuadriparesia. Puede ocurrir elevación de creatinquinasa. La mejoría clínica o recuperación después de la interrupción de los corticoesteroides puede requerir semanas a años.

La osteoporosis es un efecto adverso común asociado con la utilización prolongada de dosis altas de glucocorticoesteroides.

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

Trastornos Renales y Urinarios

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

Pruebas de Laboratorio.

Dosis medias y altas de hidrocortisona o cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua y aumento en la eliminación de potasio. Estos efectos son menos probables con derivados sintéticos, excepto cuando se utilizan en dosis altas. La restricción de la sal de los alimentos y la suplementación con potasio podrían ser necesarias. Todos los corticoesteroides aumentan la eliminación de calcio.

Heridas, Envenenamiento y Complicaciones durante Procedimientos

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

Otros

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoesteroides son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento, deberá hacerse una evaluación riesgo/beneficio para cada caso individual respecto a la dosis a emplear y la duración del tratamiento, y para definir si la terapia será diaria o intermitente.

La aspirina y los antiinflamatorios no esteroides deben utilizarse con precaución con los corticoesteroides.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, 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.

Utilización en niños

La siguiente afirmación se aplica solamente cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación:

El alcohol bencílico como conservante ha sido asociado con eventos adversos graves, entre ellos el “síndrome de jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este producto aportan por lo general cantidades de alcohol bencílico que son considerablemente inferiores a las informadas en relación con el “síndrome de jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que puede ocurrir toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y los riñones para eliminar el químico. Es más probable que los bebés prematuros y los niños con poco peso al nacer manifiesten toxicidad.

Deberá observarse cuidadosamente el crecimiento de lactantes y niños bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides. Puede suprimirse el crecimiento corporal en niños que reciban glucocorticoesteroides en terapia de largo plazo y con dosis diarias divididas. El uso de este régimen deberá restringirse solo para las indicaciones más serias.

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

Las dosis altas de corticoesteroides pueden producir pancreatitis en niños.

4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Metilprednisolona es un sustrato de la enzima del citocromo (CYP) P450 y se metaboliza principalmente por la enzima CYP3A. CYP3A4 es la enzima dominante de la subfamilia CYP más abundante en el hígado de los adultos humanos. Cataliza la 6 β -hidroxilación de esteroides, el paso metabólico esencial de Fase I 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 glucocorticoesteroide mediante inducción (regulación a la alza) o inhibición de la enzima CYP3A4 (Tabla 2).

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

INDUCTORES de CYP3A4, Los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4 generalmente

aumentan la depuración hepática que produce disminución de la concentración plasmática de medicamentos sustratos de CYP3A4. La coadministración puede requerir aumento de la dosis de metilprednisolona para obtener el resultado deseado (Tabla 2).

SUSTRATOS de CYP3A4. En presencia de otro sustrato de CYP3A4, la depuración hepática de metilprednisolona podría verse afectada, haciendo necesarios ajustes de la dosis. Es posible que los eventos adversos asociados con la utilización de alguno de los dos medicamentos sean más probables cuando se administran simultáneamente (Tabla 2).

EFFECTOS NO MEDIADOS por CYP3A4 - En la Tabla 2 se describen otras interacciones y efectos que ocurren con metilprednisolona.

Tabla 2. Interacciones Medicamentosas o con Sustancias Importantes/Efectos con Prednisolona

Clase o Tipo de Medicamento - MEDICAMENTO O INGREDIENTE ACTIVO	Interacción o Efecto
Antibacteriano - ISONIAZIDA	INHIBIDOR DE CYP3A4. Además, existe un posible efecto de la metilprednisolona aumentando la tasa de acetilación y depuración de isoniazida.
Antibiótico, Antituberculoso - RIFAMPICINA	INDUCTOR DE CYP3A4.
Anticoagulante (oral)	El efecto de metilprednisolona sobre anticoagulantes orales es variable. Existen informes de aumento y disminución de los efectos de los anticoagulantes cuando se suministran concurrentemente con corticoesteroides. Por tanto, deberán controlarse los índices de coagulación para mantener el efecto anticoagulante deseado.
Anticonvulsivo - CARBAMAZEPINA	INDUCTOR (y SUSTRATO) de CYP3A4
Anticonvulsivos - FENOBARBITAL - FENITOÍNA	INDUCTORES DE CYP3A4
Anticolinérgicos - BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES	Los corticoesteroides pueden influir sobre el efecto de los anticolinérgicos. 1) Se ha reportado miopatía con la utilización concomitante de dosis altas de corticoesteroides y anticolinérgicos, por ejemplo, bloqueadores neuromusculares (para información adicional ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso, Musculoesqueléticas) 2) Se ha reportado antagonismo de los efectos de bloqueo neuromuscular del pancuronio y el vecuronio en pacientes que estaban tomando corticoesteroides. Esta interacción puede esperarse 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 sanguíneas de glucosa, podría requerirse ajustes de la dosis de los antidiabéticos.
Antieméticos - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) de CYP3A4
Antimicóticos - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) de CYP3A4

Clase o Tipo de Medicamento - MEDICAMENTO O INGREDIENTE ACTIVO	Interacción o Efecto
Antivirales - INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) de CYP3A4 1. Inhibidores de proteasa, como indinavir, ritonavir, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los corticoesteroides. 2. Los corticoesteroides pueden inducir el metabolismo de los inhibidores de la HIV-proteasa dando como resultado concentraciones reducidas en plasma.
Inhibidor de la aromatasa - AMINOGLUTATIMIDA	La supresión suprarrenal inducida por aminoglutatimida puede exacerbar cambios endocrinos causados por prolongación del tratamiento con glucocorticoesteroides.
Bloqueador del canal de calcio - DILTIAZEM	INHIBIDOR (y SUSTRATO) de CYP3A4
Anticonceptivos (orales) - ETINILESTRADIOL /NORETINDRONA	INHIBIDOR (y SUSTRATO) de CYP3A4
ZUMO DE TORONJA	INHIBIDOR de CYP3A4
Inmunosupresor - CICLOSPORINA	INHIBIDOR (y SUSTRATO) de CYP3A4 1) Inhibición mutua del metabolismo ocurre con la utilización concurrente de ciclosporina y metilprednisolona, la cual puede aumentar las concentraciones plasmáticas de uno o ambos medicamentos. Por tanto, es posible que los eventos adversos asociados con la utilización de alguno de los dos medicamentos ocurran con mayor probabilidad con la administración simultánea. 2) Se han reportado convulsiones con la utilización permanente de metilprednisolona y ciclosporina.
Inmunosupresor - CICLOFOSFAMIDA - TACROLIMUS	SUSTRATO de CYP3A4
Macrólido antibacteriano - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	INHIBIDOR (y SUSTRATO) de CYP3A4
Macrólido antibacteriano - TROLEANDOMICINA	INHIBIDOR de CYP3A4
AINE (Antiinflamatorios no esteroideos) - ASPIRINA (ácido acetilsalicílico) a altas dosis	1) Puede aumentar la incidencia de hemorragia y úlceras gastrointestinales cuando los corticoesteroides se administran con AINEs. 2) La metilprednisolona puede aumentar la depuración de la aspirina a altas dosis, lo que puede llevar a disminución en los niveles séricos de salicilato. La discontinuación del tratamiento con metilprednisolona puede llevar a aumento de los niveles séricos de salicilato, lo que puede llevar a aumento en el riesgo de la toxicidad del salicilato.
Medicamentos que disminuyen el potasio	Cuando los corticoesteroides se suministran concomitantemente con medicamentos que disminuyen el potasio (por ejemplo los diuréticos), los pacientes deben controlarse con relación al desarrollo de hipocalcemia. También existe mayor riesgo de hipocalcemia con la utilización concurrente de corticoesteroides con anfotericina B, xantenos o agonistas beta-2.

4.6 Embarazo y Lactancia

Fertilidad

Estudios en animales demostraron que los corticosteroides deterioran la fertilidad (ver sección 5.3 Información Preclínica de Seguridad).

Embarazo:

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

Los corticoesteroides atraviesan fácilmente la placenta. Un estudio retrospectivo encontró aumento en la incidencia de bajo peso al nacer en bebés nacidos de madres que estaban recibiendo 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 niños nacidos de madres que hayan recibido dosis sustanciales de corticoesteroides durante el embarazo, deben ser cuidadosamente observados y evaluados en busca de signos de insuficiencia suprarrenal, aunque la insuficiencia suprarrenal parece rara en los niños que fueron expuestos en el útero a los corticoesteroides.

Se han observado cataratas en niños nacidos de madres tratadas durante periodos prolongados con corticoesteroides durante el embarazo.

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

El alcohol bencílico puede atravesar la placenta (consulte la sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso**).

Lactancia

Los corticoesteroides se distribuyen en la leche materna.

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

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Operar Máquinas

El efecto de los corticoesteroides sobre la capacidad para conducir u operar máquinas no se ha evaluado sistemáticamente. Efectos indeseables como mareo, vértigo, alteraciones visuales y fatiga, son posibles después del tratamiento con corticoesteroides. Si se producen, los pacientes no deben conducir, ni operar máquinas.

4.8 Efectos Indeseables

Se han informado las siguientes reacciones adversas con las siguientes vías de administración contraindicadas: Intratecal/epidural: aracnoiditis, trastorno gastrointestinal funcional/insuficiencia de la vejiga, cefalea, meningitis, paraparesia/paraplejia, convulsiones, trastornos sensoriales.

Tabla 3. 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

Grupo de 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 se puede calcular a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones						Infección oportunista, infección, peritonitis [#] , infección en el sitio de aplicación
Trastornos de la sangre y el sistema linfático						Leucocitosis
Trastornos del sistema inmunitario						Hipersensibilidad al medicamento, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos endocrinos						Aspecto cushingoide, hipopituitarismo, síndrome de abstinencia de esteroides
Trastornos del metabolismo y la alimentación						Acidosis metabólica, retención de sodio, retención de líquidos, alcalosis hipocalémica, dislipidemia, deterioro en la tolerancia a la glucosa, aumento de la necesidad de insulina (o agentes hipoglicémicos orales en diabéticos), lipomatosis, aumento del apetito (que puede derivar en un aumento de peso)
Trastornos psiquiátricos						Trastornos afectivos (incluyendo depresión, euforia, labilidad afectiva, dependencia al medicamento, ideación suicida), trastornos psicóticos (incluyendo manías, delirios, alucinaciones y esquizofrenia), trastorno mental, cambios de personalidad, estado de confusión, ansiedad, cambios de humor, conducta anormal, insomnio, irritabilidad.
Trastornos del sistema nervioso						Lipomatosis epidural, aumento de la presión intracraneal (con papiledema [hipertensión intracraneal benigna]), convulsión, amnesia, trastornos cognitivos, mareos, dolor de cabeza
Trastornos oculares						Coriorretinopatía, cataratas, glaucoma, exoftalmia
Trastornos del oído y del laberinto						Vértigo
Trastornos cardíacos						Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles)
Trastornos vasculares						Trombosis, hipertensión, hipotensión
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios						Embolia pulmonar, hipo

Grupo de 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 se puede calcular a partir de los datos disponibles)
Trastornos gastrointestinales						Úlcera péptica (con posible perforación de la úlcera péptica y hemorragia de la úlcera péptica), perforación intestinal, hemorragia gástrica, pancreatitis, esofagitis ulcerativa, esofagitis, distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						Angioedema, hirsutismo, petequias, equimosis, atrofia cutánea, eritema, hiperhidrosis, estrías cutáneas, erupción, prurito, urticaria, acné, Hiperpigmentación de la piel, Hipopigmentación de la piel.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						Debilidad muscular, mialgia, miopatía, atrofia muscular, osteoporosis, osteonecrosis, fractura patológica, artropatía neuropática, artralgia, retraso del crecimiento
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo						Menstruación irregular
Trastornos generales y afecciones del punto de administración						Absceso estéril, Problemas de cicatrización, edema periférico, fatiga, malestar general, Reacción en el sitio de inyección.
Pruebas complementarias						Aumento de la presión intraocular, disminución de la tolerancia a los carbohidratos, disminución del potasio en sangre, aumento de calcio en la orina, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la urea en sangre, supresión de reacciones a pruebas cutáneas*
Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento						Fractura de compresión vertebral, rotura de tendones
<p># Se han reportado las siguientes reacciones adversas con las siguientes vías de administración contraindicadas: Intratecal/Epidural: aracnoiditis, trastorno gastrointestinal funcional/disfunción de la vejiga, dolor de cabeza, meningitis, paraparesia/paraplejía, convulsiones, perturbación sensorial. Se desconoce la frecuencia de estas reacciones adversas.</p> <p>† Casos aislados de ceguera relacionada con el tratamiento intralesional alrededor del rostro y la cabeza</p> <p>* No es un término preferido de MedDRA</p> <p># 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 de uso)</p>						

4.9 Sobredosis

No existe síndrome de sobredosis aguda con acetato de metilprednisolona. Los informes de toxicidad aguda y/o muerte después de sobredosis de corticoesteroides son raros. En caso de

sobredosis, no está disponible ningún antídoto específico; el tratamiento debe ser de soporte y sintomático.

Metilprednisolona es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

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

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción:

Un estudio con ocho voluntarios determinó la farmacocinética de una dosis intramuscular de 40 mg de Depo-Medrol. El promedio de las concentraciones plasmáticas máximas individuales fue $14,8 \pm 8,6$ ng/ml, el promedio de los tiempos máximos individuales fue $7,25 \pm 1,04$ horas y el promedio del área bajo la curva (ABC) fue $1.354,2 \pm 424,1$ ng/ml x horas (días 1-21).

Distribución:

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

Metabolismo:

En los humanos, la metilprednisolona se metaboliza a metabolitos inactivos; los principales son: 20α -hidroximetilprednisolona y 20β -hidroximetilprednisolona. El metabolismo en el hígado ocurre principalmente vía CYP3A4 (para una lista de las interacciones medicamentosas basadas en el metabolismo mediado por CYP3A4, ver Sección 4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción).

La metilprednisolona, de la misma forma que los sustratos de CYP3A4, puede también ser sustrato de la glucoproteína-p, de la proteína de transporte de casete de unión al ATP (CUA) y puede influir en la distribución tisular y las interacciones con otros medicamentos.

Eliminación:

La vida media de eliminación media para metilprednisolona total se encuentra entre 1,8 y 5,2 horas. Su depuración total es aproximadamente 5 a 6 mL/min/kg.

5.3 Información Preclínica de Seguridad

En el análisis de toxicidad de dosis repetidas de los estudios convencionales de farmacología de seguridad, no se identificó ningún peligro inesperado. Las toxicidades observadas en estudios de dosis repetidas son las que se esperan durante exposición continua a esteroides corticosteroides 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/m^2

Potencial Mutagénico

La metilprednisolona no se ha evaluado de manera formal para determinar su genotoxicidad. Sin embargo, el sulfonato de metilprednisolona, que es estructuralmente similar a la metilprednisolona, no fue mutagénico con o sin activación metabólica en *Salmonella typhimurium* entre 250 y 2000 $\mu\text{g}/\text{placa}$, 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$. El sulfonato de metilprednisolona no indujo una síntesis de ADN no programada en los hepatocitos de rata primarios entre 5 y 1.000 $\mu\text{g}/\text{mL}$. 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 $\mu\text{g}/\text{placa}$. 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$, la concentración máxima evaluada.

Toxicidad para la Reproducción

Se demostró que los corticosteroides causan trastornos de la fertilidad cuando se administran a ratas. Se administró corticosterona a ratas macho en dosis de 0,10 y 25 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ 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 son teratogénicos en muchas especies cuando se administran en dosis equivalentes a la dosis humana. En estudios animales de reproducción, 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.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1. Precauciones especiales para la manipulación

Debido a las posibles incompatibilidades físicas, DEPO-MEDROL Suspensión Acuosa Estéril (acetato de metilprednisolona) no deberá diluirse, ni mezclarse con otras soluciones. Antes de la administración las suspensiones parenterales deberán inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas suspendidas y decoloración, siempre y cuando el medicamento y el recipiente lo permitan.