

Nº Ref.:MT971490/18

VEY/PGS/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 8732/18

Santiago, 27 de abril de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Rodrigo Eduardo Moreno Lagos, Responsable Técnico y D. Ricardo Muza Galarce, Representante Legal de Pfizer Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT971490, de fecha de 19 de febrero de 2018, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg (METILPREDNISOLONA), Registro Sanitario Nº F-17522/14;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 19 de febrero de 2018, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-17522/14 del producto farmacéutico MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg (METILPREDNISOLONA).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2018021983602604, emitido por Tesorería General de la República con fecha 19 de febrero de 2018; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

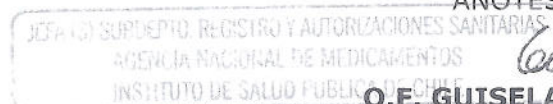
R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg (METILPREDNISOLONA)**, registro sanitario Nº F-17522/14, concedido a Pfizer Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



Q.F. GUISELA ZURICH RESZCZYNSKI

**JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDROL Comprimidos 4 mg
MEDROL Comprimidos 16 mg
(Metilprednisolona)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA MODIFICACIONES

30 ABR 2011

N° Ref: MT971490/18
N° Registro: F-17522/14
Firma Profesional: [Firma]

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Medrol Comprimidos 4 mg.
Medrol Comprimidos 16 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Medrol Comprimidos 4 mg:

Sustancia Activa: Metilprednisolona 4 mg

Excipientes: ~~Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Almidón de maíz seco, Sacarosa, Estearato de Calcio, e.s.~~ De acuerdo a la última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.

Medrol Comprimidos 16 mg:

Sustancia Activa: Metilprednisolona 16 mg

Excipientes: ~~Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Sacarosa, Estearato de Calcio, Aceite mineral, e.s.~~ De acuerdo a la última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de administración oral.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

1. Desórdenes endocrinos

- Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria (hidrocortisona o cortisona es la droga de elección; análogos sintéticos pueden usarse en conjunto con mineralocorticoides donde sea aplicable; en la infancia la suplementación con mineralocorticoide es de particular importancia).
- Hiperplasia adrenal congénita.
- Hipercalcemia asociada con cáncer.
- Tiroiditis no supurativa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg****2. Desórdenes reumáticos**

- Como terapia coadyuvante para la administración por corto tiempo (para ayudar al paciente durante un episodio agudo o exacerbación) en:
- Artritis reumatoidea, incluyendo artritis reumatoidea juvenil (casos seleccionados pueden requerir una terapia de mantención con dosis bajas).
- Espondilitis anquilosante.
- Bursitis aguda y subaguda.
- Sinovitis de osteoartritis.
- Tenosinovitis no específica aguda.
- Osteoartritis post-traumática.
- Artritis psoriática.
- Epicondilitis.
- Artritis gotosa aguda.

3. Enfermedades del colágeno

- Durante una exacerbación o como terapia de mantención en casos seleccionados de:
- Lupus eritematoso sistémico.
- Dermatomiositis (polimiositis) sistémica.
- Carditis reumática aguda.

4. Enfermedades dermatológicas

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

5. Estados alérgicos

- Control de estados alérgicos incapacitantes o graves intratables para adecuar los ensayos de tratamiento convencional en:
- Asma bronquial.
- Dermatitis por contacto.
- Dermatitis atópica.
- Enfermedad sérica.
- Rinitis alérgica perenne o estacional.
- Reacciones de hipersensibilidad a drogas.

6. Enfermedades oftálmicas

Graves procesos inflamatorios y alérgicos, crónicos y agudos, que involucran al ojo tales como:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

- Herpes zoster oftálmico.
- Iritis Iridociclitis.
- Corioretinitis.
- Uveítis posterior difusa y coroiditis.
- Neuritis óptica.
- Inflamación del segmento anterior.
- Conjuntivitis alérgica.
- Úlceras marginales corneales alérgicas.
- Queratitis.
- Reacciones de hipersensibilidad a la droga

7. Enfermedades respiratorias

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

8. Desórdenes hematológicos

- Anemia hemolítica adquirida (auto inmune).
- Trombocitopenia secundaria en adultos.
- Eritroblastopenia (anemia RBC = RED BLASTO CELL).
- Anemia hipoplásica congénita (eritroide).

9. Enfermedades neoplásicas

En el manejo paliativo de:

- Leucemias y linfomas en adultos.
- Leucemia aguda en la niñez.

10. Estados edematosos

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

11. Enfermedades gastrointestinales.

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

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

12. Sistema nervioso

- Exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

13. Misceláneas

- Meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo por obstrucción cuando se utilizan concomitantemente con una apropiada quimioterapia antituberculosa.
- Triquinosis con compromiso miocárdico o neurológico.
- Rechazo después del trasplante de órganos

4.2 Posología y Método de Administración

La dosis inicial de MEDROL comprimidos podría variar de 4 a 48 mg de metilprednisolona por día, dependiendo de la enfermedad específica que está siendo tratada. En situaciones de menor severidad generalmente serán suficientes dosis más bajas mientras que en pacientes seleccionados pueden requerirse dosis iniciales más altas. La dosis inicial debe mantenerse o ajustarse hasta que se note una respuesta satisfactoria. Si después de un periodo razonable de tiempo hay una falta de respuesta clínica satisfactoria, MEDROL debe ser discontinuado y los pacientes transferidos a otra terapia apropiada.

DEBE ENFATIZARSE QUE LAS DOSIS REQUERIDAS SON VARIABLES Y DEBEN SER INDIVIDUALIZADAS SOBRE LA BASE DE LA ENFERMEDAD A TRATAR Y LA RESPUESTA DEL PACIENTE.

Después que se aprecie una respuesta favorable, se debe determinar la dosis apropiada de mantención mediante la disminución de la dosis inicial de la droga en pequeños decrementos a intervalos apropiados de tiempo, hasta que se alcance la dosis más baja que mantenga una adecuada respuesta clínica. Se debe tener en mente que es necesario un monitoreo constante con relación a la dosis de la droga.

Dentro de las situaciones en las que puede hacerse necesario el ajuste en la dosis están los cambios del estado clínico secundarios a remisiones o exacerbaciones en el proceso de la enfermedad, la respuesta individual del paciente a la droga y el efecto de la exposición del paciente a situaciones estresantes no directamente relacionadas con la enfermedad misma en tratamiento; en esta última situación puede ser necesario aumentar la dosis de MEDROL por un periodo de tiempo consistente con la condición del paciente. Si después de un largo periodo de tiempo de terapia la droga debe dejarse, se recomienda que sea suspendida gradualmente más que abruptamente.

Esclerosis múltiple

En el tratamiento de exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple dosis diarias de 200 mg de prednisolona por una semana seguida por 80 mg día por medio por un mes han mostrado ser efectivas (4 mg de metilprednisolona es equivalente a 5 mg de prednisolona).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg****ADT (Terapia en Días Alternados)**

La terapia en días alternados es un régimen de dosificación de corticosteroides en la que dos veces la dosis diaria usual de corticosteroides se administra en la mañana día por medio. El propósito de esta modalidad en la terapia es proporcionar al paciente que requiere tratamiento con dosis farmacológicas por tiempo prolongado con los efectos benéficos de los corticoides mientras se minimizan ciertos efectos indeseables, que incluyen la supresión pituitaria-adrenal, el estado cushingoide, síntomas de abstinencia de corticoides, e inhibición del crecimiento en los niños.

La racionalidad de este esquema de tratamiento se basa en dos premisas muy importantes: (a) el efecto antiinflamatorio o terapéutico de los corticoides persiste más tiempo que su presencia física y efecto metabólico, y (b) la administración de corticosteroide día por medio permite el restablecimiento casi normal de la actividad hipotalámica-pituitaria-adrenal (HPA) sobre los días sin esteroide.

Una breve revisión de la fisiología de HPA puede ayudar a entender este racional.

Actuando principalmente a través del hipotálamo una caída del cortisol libre estimula la glándula pituitaria a producir cantidades aumentadas de corticotropina (ACTH) mientras que un aumento de cortisol libre inhibe la secreción de ACTH. Normalmente, el sistema HPA se caracteriza por un ritmo (circadiano) diurno. Los niveles séricos de ACTH aumentan desde un punto bajo alrededor de las 10 pm a un máximo nivel alrededor de 6 am. El aumento de los niveles de ACTH estimula la actividad córtico adrenal resultando en un aumento de cortisol en plasma con los niveles máximos entre 2 am y las 8 am. Este aumento de cortisol reduce la producción de ACTH y, a su vez la actividad córtico adrenal. Hay una disminución progresiva de corticoides durante el día en el plasma con niveles más bajos alrededor de la medianoche.

El ritmo diurno del eje HPA se pierde en la enfermedad de Cushing, un síndrome de la hiperfunción córtico adrenal caracterizado por la obesidad con la distribución de la grasa centripeta, adelgazamiento de la piel con facilidad para magullarse, atrofia muscular con debilidad, hipertensión, diabetes latente, osteoporosis, desequilibrio de electrolitos etc. Los mismos hallazgos clínicos de hiperadrenocortisonismo pueden observarse durante terapias de largo plazo con dosis farmacológicas de corticoides administradas en dosis divididas diarias convencionales. Parece, entonces, que una perturbación en el ciclo diurno con el mantenimiento de elevados valores de corticoides durante la noche puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de efectos indeseables de corticoides. Escapar de estos niveles plasmáticos constantemente elevados, incluso por períodos cortos de tiempo puede ser un papel decisivo en la protección contra los efectos farmacológicos indeseados.

Durante la terapia con dosis farmacológicas convencionales, la producción de ACTH es inhibida con la subsiguiente supresión de la producción de cortisol por la corteza adrenal. El tiempo de recuperación de la actividad normal de la HPA es variable dependiendo de la dosis y duración del tratamiento. Durante este tiempo el paciente es vulnerable a cualquier situación estresante. Aunque se ha demostrado que hay considerablemente menos supresión adrenal después de una sola dosis por la mañana de prednisolona (10 mg) frente a un cuarto de esa dosis administrada cada 6 horas, hay evidencia de algunos efectos supresores de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg**

actividad adrenal, que pueden llevarse a cabo al día siguiente cuando se utilizan dosis farmacológicas.

Por otra parte, se ha demostrado que una dosis de ciertos corticosteroides producirán supresión córtico adrenal por 2 o más días. Otros corticoides, incluyendo metilprednisolona, hidrocortisona, prednisona, son considerados de acción corta (produciendo supresión córtico adrenal por 1 ¼ a 1 ½ días seguido de una dosis única) y se recomiendan en terapias de días alternados.

Lo siguiente debe tenerse en cuenta cuando se considere la terapia de días alternados:

1) Se deben aplicar principios básicos e indicaciones para terapia corticosteroide. Los beneficios del ADT no deben alentar el uso indiscriminado de esteroides.

2) La ADT es una técnica terapéutica principalmente diseñada para pacientes a los que se anticipa terapia farmacológica a largo plazo.

3) En los procesos de enfermedad menos severa en los cuales se indica terapia corticoide, es posible iniciar el tratamiento con ADT. En los estados de enfermedad más severa usualmente se requerirá terapia con altas dosis divididas para el control inicial del proceso de la enfermedad. La dosis inicial de supresión debe continuar hasta que se obtenga la respuesta clínica satisfactoria, generalmente cuatro a diez días en el caso de muchas alergias y enfermedades del colágeno. Es importante mantener el periodo de la dosis inicial de supresión tan breve como sea posible particularmente cuando se planifica el posterior uso de la terapia de días alternados.

Una vez que el control ha sido establecido, están disponibles dos alternativas: (a) cambio a ADT y luego reducción gradual de la cantidad de corticoide dada día por medio o (b) siguiendo el control del proceso de la enfermedad reducir la dosis diaria de corticoide al nivel efectivo más bajo lo más rápidamente posible y luego cambiar a un programa de día alternado. Teóricamente, la alternativa (a) puede ser preferible.

4) Debido a las ventajas del ADT, ella puede ser deseable para tratar a los pacientes con esta forma de terapia para quienes han estado con corticoides diariamente por largos periodos de tiempo (por ejemplo, pacientes con artritis reumatoide). Dado que estos pacientes pueden ya tener suprimido el eje HPA, el establecimiento en ellos con ADT puede ser difícil y no siempre exitoso. Sin embargo, es recomendable que intentos regulares sean hechos para cambiarlos. Puede ser útil para triplicar y aun cuadruplicar la dosis de mantención diaria y administrar ésta cada dos día en vez de simplemente duplicar la dosis diaria en caso que se encuentre con dificultad. Una vez que el paciente está controlado nuevamente, debe hacerse un intento para reducir esta dosis a un mínimo.

5) Como se indica más arriba, ciertos corticosteroides, debido a su prolongado efecto supresor sobre la actividad adrenal, no son recomendados para la terapia de días alternados (por ejemplo, dexametasona y betametasona).

6) La actividad máxima de la corteza adrenal está entre las 2 am y las 8 am, y es mínima entre las 4 pm y la medianoche. Los corticosteroides exógenos suprimen menos la actividad adrenocortical, cuando se dan en el periodo de máxima actividad (am).

7) Al usar ADT es importante, como en todas las situaciones terapéuticas individualizar y ajustar la terapia a cada paciente. El control completo de los síntomas no será posible en todos los pacientes. Una explicación de los beneficios del ADT ayudará al paciente a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg**

entender y tolerar el posible brote de los síntomas los cuales pueden aparecer en la última parte del día sin esteroide. Otra terapia sintomática puede ser agregada o aumentada en este periodo si se necesita.

8) En el evento de un brote agudo del proceso de la enfermedad, puede ser necesario volver a una dosis supresiva completa diaria dividida de corticosteroide para el control. Una vez que el control se restablece, la terapia de días alternados se puede reiniciar.

9) Aunque muchas de las características indeseables de las terapias de corticosteroides pueden ser minimizadas por ADT, como en cualquier situación terapéutica, el médico debe evaluar cuidadosamente la razón riesgo- beneficio en cada paciente en el que la terapia de corticoides está siendo considerada.

4.3 Contraindicaciones

Los comprimidos de Metilprednisolona están contraindicados en pacientes con:

- Infecciones fúngicas sistémicas
- Hipersensibilidad conocida a los comprimidos de Metilprednisolona o a la Metilprednisolona.

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

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**Efectos inmunosupresores/Susceptibilidad aumentada a Infecciones**

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden producir nuevas infecciones durante su administración.¹ Cuando se administran corticosteroides, puede haber una disminución en la resistencia a y la incapacidad de localizar una infección. Las infecciones con cualquier patógeno, incluidos los organismos virales, bacterianos, fúngicos, protozoarios o helmínticos, en cualquier parte del cuerpo, pueden estar asociadas con el consumo de corticosteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores que afectan la inmunidad celular, la inmunidad humoral o la función neutrófila. Estas infecciones pueden ser leves, pero también severas y, en ocasiones, fatales. Con una dosis mayor de corticosteroides, aumenta el índice de aparición de complicaciones infecciosas.¹

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

Se contraindica la administración de vacunas con virus vivos o vacunas con virus vivos atenuados en pacientes que reciben dosis de corticosteroides inmunosupresoras. Pueden inyectarse vacunas muertas o inactivas en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, se puede reducir la respuesta a dichas vacunas. Se pueden realizar procedimientos de inmunización indicados en pacientes que reciben dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.¹

La utilización de corticosteroides en tuberculosis activa deberá restringirse a los casos de tuberculosis diseminada o fulminante, en las cuales los corticosteroides se utilizan para el tratamiento de la enfermedad, conjuntamente con un régimen antituberculoso apropiado. Si se indican corticosteroides en pacientes con tuberculosis latente o reactividad tuberculina, es necesario que se realice una observación de cerca ya que puede producirse una reactivación de la enfermedad. Durante la terapia con corticosteroides prolongada, estos pacientes deben recibir quimioprofilaxis.¹

Se ha informado que el sarcoma de Kaposi ocurre en pacientes que reciben terapia con corticosteroides. La interrupción de corticosteroides puede dar como resultado una remisión clínica.¹

El rol de los corticosteroides en el shock séptico ha sido polémico, ya que estudios anteriores informan efectos beneficiosos y perjudiciales. Recientemente, se ha indicado que los corticosteroides suplementarios son beneficiosos para pacientes con shock séptico establecido que exhiben insuficiencia adrenal. Sin embargo, no se recomienda su uso de rutina en shock séptico, además, en una revisión sistemática, se concluyó que las dosis altas de corticosteroides en un tratamiento corto no respaldan su uso. No obstante, los metanálisis y una revisión indican que tratamientos más largos (5 a 11 días) de bajas dosis de corticosteroides pueden reducir la mortalidad, especialmente en aquellas personas con choque séptico dependiente de los vasopresores.¹

Sistema inmunológico

Pueden producirse reacciones alérgicas (por ej.: angioedema).¹

Debido a que en raras ocasiones han ocurrido reacciones a la piel y reacciones anafilácticas/anafilactoideas en pacientes recibiendo terapia con corticosteroides, deben tomarse medidas apropiadas de precaución antes de su administración, especialmente cuando el paciente tiene historia de alergia a algún medicamento.

Endocrino

En pacientes con terapia de corticosteroides sujetos a stress inusual, se indica un aumento en la dosis de los corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg**

Las dosis farmacológicas de corticosteroides administradas durante largos períodos pueden dar como resultado una supresión hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) (insuficiencia adrenocortical secundaria). El grado y la duración de la insuficiencia adrenocortical producida son variables entre los pacientes y dependen de la dosis, la frecuencia, el tiempo de administración y la duración de la terapia con glucocorticoides. Este efecto puede minimizarse mediante una terapia en días alternos (Ver la sección **4.2 Posología y Método de Administración**, Terapia en días alternos).¹

Además, puede ocurrir una insuficiencia adrenal aguda que conduzca a un resultado fatal si se detiene la administración de corticosteroides de manera abrupta.

La insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por el medicamento se puede minimizar con una reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la interrupción de la terapia; por lo tanto, en cualquier situación de estrés que ocurra durante ese período, se debe reinstituir la terapia hormonal.

El “síndrome de retirada” con esteroides, aparentemente no relacionado con la insuficiencia adrenocortical, puede ocurrir también luego de la discontinuación abrupta de los glucocorticoides. El síndrome incluye síntomas tales como: anorexia, náuseas, vómitos, letargo, cefalea, fiebre, dolor en articulaciones, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipertensión. Estos efectos se piensa que son debidos a cambios repentinos en la concentración de glucocorticoides más que en la disminución lenta de los niveles de glucocorticoides.

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

Existe un efecto acentuado de los corticosteroides en los pacientes con hipotiroidismo.¹

Metabolismo y nutrición

Los corticosteroides, incluida la metilprednisolona, pueden aumentar la glucosa en sangre, empeorar una diabetes preexistente y predisponer a las personas que reciben terapia con corticosteroides a una diabetes mellitus.^{3, 4}

Psiquiátrico

Pueden producirse alteraciones psíquicas cuando se usan corticosteroides, desde euforia, insomnio, variaciones anímicas, cambios de personalidad y depresión severa hasta manifestaciones psicóticas francas. Además, los corticoides pueden agravar la inestabilidad emocional existente o las tendencias psicóticas.¹

Pueden ocurrir reacciones psiquiátricas adversas potencialmente agudas con esteroides sistémicos (Ver la sección 4.8 Reacciones Adversas, Trastornos psiquiátricos). Los síntomas generalmente emergen después de algunos días o semanas de comenzar el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg**

tratamiento. La mayoría de las reacciones se revierten ya sea después de la reducción de la dosis o de la desintoxicación, aunque puede ser necesario un tratamiento específico.

Se informaron efectos psicológicos después del retiro de los corticoides; se desconoce la frecuencia. Se debe alentar a los pacientes/responsables a que busquen atención médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha estado depresivo o ideación suicida. Los pacientes/responsables deben estar alertas a los posibles trastornos psiquiátricos que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución/anulación de la dosis de esteroides sistémicos.^{1,2}

Sistema nervioso

Los corticosteroides se deben administrar con extrema precaución a pacientes con trastornos convulsivos.¹

Los corticosteroides se deben administrar con extrema precaución a pacientes con Miastenia Gravis (Ver Miopatía en sección Efectos Musculoesqueléticos).

Aunque estudios clínicos controlados mostraron que los corticosteroides son efectivos en acelerar la mejora de las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, ellos no han demostrado que los corticosteroides afecten el resultado final o el curso natural de la enfermedad. Los estudios si muestran que dosis relativamente altas de corticosteroides son necesarias para demostrar un efecto significativo (Ver la sección 4.2 Posología y Método de Administración).

Han habido reportes de lipomatosis epidural en pacientes tomando corticosteroides, típicamente con tratamientos prolongados a dosis altas.

Ocular

Los corticosteroides se deben administrar con precaución en pacientes con herpes ocular simple debido a una posible perforación de la córnea.¹

La administración prolongada de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares y cataratas nucleares (especialmente en niños), exoftalmos o aumentos de la presión intraocular, que pueden dar como resultado un glaucoma con posibles daños a los nervios ópticos. En pacientes que reciben glucocorticoides, también se puede aumentar el establecimiento de infecciones fúngicas y virales secundarias del ojo.¹

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

Cardíaco

Los efectos adversos cardiovasculares de los glucocorticoides, tales como dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a pacientes con factores de riesgo cardiovasculares existentes, a efectos cardiovasculares adicionales, si son usadas dosis altas y tratamientos prolongados. Los corticosteroides debiesen ser usados cuidadosamente en aquellos pacientes y se debe prestar atención a las modificaciones en los factores de riesgo y un monitoreo cardíaco si es necesario. La terapia de dosis bajas y en días alternados puede reducir la incidencia de complicaciones en la terapia con corticosteroides.

Los corticosteroides sistémicos deben ser usados con precaución, y sólo si son estrictamente necesarios, en casos de falla cardíaca congestiva.¹

Vascular

Ha sido reportada la ocurrencia de trombosis incluyendo tromboembolismo venoso con corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben ser usados con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.⁶²

Los corticosteroides se deben administrar con extrema precaución a pacientes con hipertensión.

Gastrointestinal

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.³¹

No hay un acuerdo universal acerca de si los corticosteroides per se son responsables de úlceras pépticas encontradas durante la terapia; sin embargo, la terapia con glucocorticoides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica, por lo que puede ocurrir una perforación o hemorragia sin dolor significativo.¹ La terapia con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales, como perforación, obstrucción o pancreatitis.⁶⁷ En combinación con AINEs, el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales es mayor.

Los corticosteroides deben administrarse con precaución en colitis ulcerosa no específica si existe una probabilidad de perforación inminente, abscesos u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinal fresca o úlcera péptica activa o latente.¹

Hepatobiliar

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles después de la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, el monitoreo adecuado es necesario.⁶⁷

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

Musculoesqueléticos

Se ha informado una miopatía aguda por el consumo de altas dosis de corticosteroides, que ocurre generalmente en pacientes con trastornos de transmisión neuromuscular (por ej.: Miastenia Grave) o en pacientes que reciben terapia con anticolinérgicos en simultáneo,^{3, 4} como los medicamentos de bloqueo neuromuscular (por ej.: pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede involucrar a los músculos oculares y respiratorios, y puede dar como resultado una cuadriparesia. Pueden ocurrir elevaciones de la creatina kinasa. La mejora o la recuperación clínica después de suspender el tratamiento con corticosteroides puede tardar de semanas a años.¹

La osteoporosis es habitual, pero con poca frecuencia se reconocen efectos adversos relacionados con el consumo de altas dosis de glucocorticoides a largo plazo.¹

Renal y urinario

Se debe tener precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido a que se ha observado un aumento en la incidencia de crisis renal esclerodérmica con el uso de corticosteroides, incluyendo metilprednisolona.⁷⁰

Los corticosteroides se deben administrar con extrema precaución en pacientes con insuficiencia renal.¹

Investigaciones

Dosis altas y dosis promedio de hidrocortisona o cortisona pueden causar la elevación de la presión sanguínea, la retención de sal y agua, como también un aumento de la excreción de potasio. Es menos probable que ocurran estos efectos con los derivados sintéticos excepto cuando se administran en grandes dosis. Puede ser necesaria una restricción de sal en la dieta y un suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.¹

Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos

Los corticosteroides sistémicos no están indicados y no deben ser usados para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas.^{1,63} Un estudio multicéntrico reveló un 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 con metilprednisolona sodio succinato.^{63,64,65}

Otros

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides dependen del tamaño de la dosis y de la duración del tratamiento, se debe tomar una decisión de riesgo/beneficio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg**

en cada caso individual, se debe decidir tanto la dosis y la duración del tratamiento como la decisión de realizar una terapia diaria o intermitente.

Se debe administrar la dosis más baja posible de corticosteroides para controlar la enfermedad bajo tratamiento y, cuando sea posible, reducir la dosis de forma gradual.¹

Aspirina y los agentes anti-inflamatorios no esteroideos deben ser usados cuidadosamente en conjunto con corticosteroides.

Luego de la administración sistémica de corticosteroides se ha informado de crisis del feocromocitoma, el cual puede ser mortal. Los corticosteroides deben ser administrados sólo en pacientes con feocromocitoma sospechado o identificado luego de una adecuada evaluación del riesgo/beneficio.⁵⁷

Uso en niños

Se debe observar cuidadosamente el crecimiento y el desarrollo de bebés y niños que reciben terapia con corticosteroides prolongada.¹

Es posible que se anule el crecimiento en niños que reciben terapias prolongadas con dosis diarias divididas de glucocorticoides y se debe restringir el uso de ese régimen a las indicaciones más urgentes. La terapia con glucocorticoides en días alternos generalmente evita o minimiza este efecto secundario (Ver la sección 4.2. Posología y método de administración, Terapia en días alternos).¹

Infantes y niños en terapia prolongada con corticosteroides presentan un riesgo especial de presión intracraneana aumentada.

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La Metilprednisolona es un sustrato de la enzima del citocromo P450 (CYP) 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. Cataliza la 6β-hidroxilación de esteroides. Fase I esencial en el paso metabólico para corticosteroides endógenos y sintéticos. Muchos otros compuestos también son sustratos de CYP3A4, algunos de los cuales (así como otros medicamentos) se ha demostrado que alteran el metabolismo de glucocorticoides por la inducción (sobreexpresión) o la inhibición de la enzima CYP3A4.^{3,4}

INHIBIDORES de CYP3A4 - Los medicamentos que inhiben la actividad de CYP3A4 generalmente disminuyen la depuración hepática y aumentan la concentración plasmática de los medicamentos que son sustratos del CYP3A4, como por ejemplo la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

metilprednisolona. En presencia de un inhibidor de CYP3A4, podría requerirse la titulación de la dosis de metilprednisolona para evitar toxicidad por esteroides.^{3,4}

INDUCTORES de CYP3A4 - Los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A4 generalmente aumentan la depuración hepática, lo que produce la disminución de la concentración plasmática de los medicamentos que son sustratos de CYP3A4. La coadministración puede requerir un aumento en la dosis de metilprednisolona para lograr el resultado deseado.^{3,4}

SUSTRATOS de CYP3A4 - En presencia de otro sustrato de CYP3A4, podría inhibirse o inducirse la depuración hepática de metilprednisolona, lo que hace necesario ajustes correspondientes de la dosis. Es posible que los eventos adversos asociados con la administración del medicamento sólo ocurran con una mayor probabilidad con la coadministración.^{3,4}

EFFECTOS NO MEDIADOS POR CYP3A4: Otras interacciones y efectos que pueden ocurrir con metilprednisolona se describen en la **Tabla 1** a continuación.^{3,4}

La **Tabla 1** proporciona una lista y descripciones de las interacciones medicamentosas o los efectos más comunes y clínicamente importantes con metilprednisolona.

Tabla 1. Interacciones/efectos importantes de otros medicamentos con Metilprednisolona^{3,4}

Clase o tipo de medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción/efecto
Antibacteriano - ISONIAZIDA	INHIBIDOR CYP3A4. Además, existe el potencial efecto de metilprednisolona de aumentar la tasa de acetilación y clearance de isoniazida.
Antibiótico, antituberculoso - RIFAMPICINA	INDUCTOR DE CYP3A4
Anticoagulantes (orales)	Los efectos de la metilprednisolona en anticoagulantes orales son variables. Hay informes de efectos mejorados y disminuidos de anticoagulantes cuando se usan en combinación con corticosteroides. Por lo tanto, se deben controlar los índices de coagulación para mantener el efecto anticoagulante deseado.
Anticonvulsivos - CARBAMAZEPINA	INDUCTOR (y SUSTRATO) de CYP3A4
Anticonvulsivos - FENOBARBITAL - FENITOÍNA	INDUCTORES DE CYP3A4
Anticolinérgicos - BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES	Los corticosteroides pueden influir en el efecto de los anticolinérgicos. 1) Se ha informado una miopatía aguda con el uso concomitante de altas dosis de corticosteroides y anticolinérgicos, tales como los medicamentos de bloqueo neuromuscular. (Ver la sección 4.4 Advertencias y Precauciones, Musculoesquelético, para obtener información adicional). 2) Se ha informado un antagonismo de los efectos del bloqueo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

Clase o tipo de medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción/efecto
	neuromuscular del pancuronio y el vecuronio en pacientes que toman corticosteroides. Se puede esperar que esta interacción se produzca con todos los bloqueadores neuromusculares competitivos.
Anticolinesterasas	Los esteroides pueden reducir el efecto de anticolinesterasas en Miastenia Gravis.
Antidiabéticos	Ajustes de dosis de agentes antidiabéticos pueden ser necesarios ya que los corticosteroides podrían aumentar las concentraciones de glucosa en sangre.
Antiemético - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBIDORES (y SISTRATOS) DE CYP3A4
Antifúngico - ITRACONAZOL -KETOCONAZOL	INHIBIDORES (y SISTRATOS) DE CYP3A4
Antivirales - INHIBIDORES PROTEASA DEL VIH	INHIBIDORES (y SISTRATOS) DE CYP3A4 1) Los inhibidores de la proteasa, tales como el indinavir y el ritonavir, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los corticosteroides. 2) Los corticosteroides pueden inducir el metabolismo de la proteasa del VIH, dando como resultado una reducción de las concentraciones plasmáticas.
Inhibidores de la aromatasa -AMINOGLUTATIMIDA	La supresión adrenal producida por Aminoglutatimida puede exacerbar los cambios endocrinos causados por un tratamiento prolongado con glucocorticoides.
Bloqueador de los canales de calcio - DILTIAZEM	INHIBIDOR (y SISTRATO) DE CYP3A4
Anticonceptivos (orales) - ETINILESTRADIOL/ NORETINDRONA	INHIBIDOR (y SISTRATO) DE CYP3A4
- JUGO DE POMELO	INHIBIDOR DE CYP3A4
Inmunosupresor - CICLOSPORINA	INHIBIDOR (y SISTRATO) DE CYP3A4 1) La inhibición mutua del metabolismo ocurre con la administración simultánea de ciclosporina y metilprednisolona, que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de uno o ambos medicamentos. Por lo tanto, es posible que los eventos adversos asociados con el uso de cualquiera de los medicamentos solos pueda ocurrir más probablemente en la coadministración. 2) Se han informado convulsiones con el uso simultáneo de metilprednisolona y ciclosporina.
Inmunosupresor - CICLOFOSFAMIDA - TACROLIMUS	SISTRATOS DE CYP3A4
Macrólido antibacteriano - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	INHIBIDORES (y SISTRATOS) DE CYP3A4
Macrólido antibacteriano - TROLEANDOMICINA	INHIBIDOR DE CYP3A4
Medicamentos antiinflamatorios no	1) Puede existir una mayor incidencia de hemorragia y ulceración

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

Clase o tipo de medicamento - MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción/efecto
esteroidales (AINEs) - ASPIRINA en dosis altas (ácido acetilsalicílico)	gastrointestinal cuando los corticosteroides se suministran con AINE. 2) La metilprednisolona puede aumentar la depuración de la aspirina en altas dosis. Esta disminución en los niveles séricos de salicilato puede conducir a un mayor riesgo de toxicidad por salicilato cuando se retira la metilprednisolona.
Agentes depletores de Potasio	Cuando los corticosteroides son administrados concomitantemente con agentes depletores de potasio (ej. Diuréticos), los pacientes debieran ser observados de cerca por el desarrollo de hipopotasemia. Hay también un riesgo aumentado de hipopotasemia con el uso concurrente de corticosteroides con Anfotericina B, xantinas, o agonistas B2.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Se ha demostrado que los corticosteroides causan el deterioro de la fertilidad en los estudios realizados en animales (ver sección 5.3 Datos de Seguridad Preclínica).⁶¹

Embarazo

Algunos estudios en animales han demostrado que los corticosteroides, cuando se administran en altas dosis a la madres, puede producir deformaciones fetales.¹ Sin embargo, los corticosteroides no parecen provocar anomalías congénitas cuando se administran a mujeres embarazadas¹, pero, cuando se administra durante períodos prolongados o en varias ocasiones durante el embarazo, los corticosteroides pueden aumentar el riesgo de retraso del crecimiento intrauterino. 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.⁶⁷

Algunos corticosteroides cruzan fácilmente la placenta.¹ En un estudio retrospectivo, se descubrió un aumento en la incidencia de bajo peso al nacer en bebés de mujeres que recibieron corticosteroides.¹ 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.⁶⁸ Aunque la insuficiencia adrenal neonatal parece ser poco común en bebés expuestos a corticosteroides en el útero, se debe observar y evaluar cuidadosamente a aquellos que estuvieron expuestos a considerables dosis de corticosteroides para detectar si presentan signos de insuficiencia adrenal.⁵⁶

No hay efectos conocidos de corticosteroides durante el trabajo de parto y el parto.¹

Se han observado cataratas en infantes nacidos de madres bajo terapia de largo plazo con corticosteroides durante el embarazo.^{51,52,53}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

Lactancia

Los corticoides se excretan en la leche materna.¹ Los corticosteroides distribuidos en la leche materna pueden suprimir el crecimiento e interferir en la producción de glucocorticoides endógenos en los lactantes.

Este medicamento debería consumirse durante la lactancia solo después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio para la madre y el lactante.⁶⁷

4.7 Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Utilizar Máquinas

No se ha evaluado el efecto de los corticosteroides en la capacidad de conducir o usar maquinarias. Efectos indeseables, como mareos, vértigo, trastornos de la visión y fatiga son posibles luego del tratamiento con corticosteroides. Si es afectado, los pacientes no deberían manejar u operar maquinaria.

4.8 Reacciones Adversas

Reacciones adversas al medicamento (RAM) y frecuencias numéricas dentro de cada clase de órganos o sistemas.⁶⁹

Clase de órganos o sistemas	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones	Infección oportunista	No se conoce
	Infección	No se conoce
	Peritonitis ^{8,67}	No se conoce
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Leucocitosis ⁵⁸	No se conoce
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad a medicamentos ⁶⁷	No se conoce
	Reacción anafiláctica ⁶⁷	No se conoce
	Reacción anafilactoide ⁶⁷	No se conoce
Trastornos endocrinos	Cushingoide	No se conoce
	Hipopituitarismo	No se conoce
	Síndrome de retirada por esteroides	No se conoce
Trastornos del metabolismo y la alimentación	Acidosis metabólica ⁶⁷	No se conoce
	Retención de sodio	No se conoce
	Retención de líquidos	No se conoce
	Alcalosis hipopotasémica	No se conoce
	Dislipidemia ⁶⁷	No se conoce
	Disminución de la tolerancia a la glucosa	No se conoce
	aumento de los requisitos de insulina (o agentes hipoglicemiantes	No se conoce

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

Clase de órganos o sistemas	Termino de RAM	Frecuencia (%)
	hipoglucemiantes orales en diabéticos)	
	Lipomatosis	No se conoce
	Aumento del apetito (que puede resultar en un aumento de peso)	No se conoce
Trastornos psiquiátricos	Trastornos afectivos (incluyendo depresión, euforia, labilidad afectiva, drogo dependencia <u>dependencia al</u> <u>medicamento</u> , ideación suicida)	No se conoce
	Trastornos psicóticos (incluyendo manías, delirios, alucinaciones y esquizofrenia)	No se conoce
	Comportamiento psicótico	No se conoce
	Trastorno mental	No se conoce
	Cambios de personalidad	No se conoce
	Estado de confusión	No se conoce
	Ansiedad	No se conoce
	Cambios de humor	No se conoce
	Conducta anormal	No se conoce
	Insomnio	No se conoce
	Irritabilidad	No se conoce
Trastornos del sistema nervioso	Lipomatosis epidural	No se conoce
	Aumento de la presión intracraneal (con papiledema [hipertensión intracraneal benigna])	No se conoce
	Convulsión ⁶⁹	No se conoce
	Amnesia	No se conoce
	Trastornos cognitivos	No se conoce
	Mareos	No se conoce
	Dolor de cabeza	No se conoce
Trastornos oculares	Coriorretinopatía ⁶⁹	No se conoce
	Cataratas ⁶⁷	No se conoce
	Glaucoma	No se conoce
	Exoftalmia	No se conoce
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	No se conoce
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles)	No se conoce
Trastornos vasculares	Trombosis ⁶²	No se conoce
	Hipertensión	No se conoce

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

Clase de órganos o sistemas	Termino de RAM	Frecuencia (%)
	Hipotensión	No se conoce
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Embolia pulmonar ⁶²	No se conoce
	Hipo	No se conoce
Trastornos gastrointestinales	Úlcera péptica (con posible perforación de la úlcera péptica y hemorragia de la úlcera péptica)	No se conoce
	Perforación intestinal	No se conoce
	Hemorragia gástrica	No se conoce
	Pancreatitis	No se conoce
	Esofagitis ulcerativa	No se conoce
	Esofagitis	No se conoce
	Distensión abdominal	No se conoce
	Dolor abdominal	No se conoce
	Diarrea	No se conoce
	Dispepsia	No se conoce
	Nauseas	No se conoce
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	No se conoce
	Hirsutismo	No se conoce
	Petequias	No se conoce
	Equimosis	No se conoce
	Atrofia cutánea	No se conoce
	Eritema	No se conoce
	Hiperhidrosis	No se conoce
	Estrias cutáneas	No se conoce
	Erupción	No se conoce
	Prurito	No se conoce
	Urticaria	No se conoce
	Acne	No se conoce
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Debilidad muscular	No se conoce
	Mialgia	No se conoce
	Miopatía	No se conoce
	Atrofia muscular	No se conoce
	Osteoporosis	No se conoce
	Osteonecrosis	No se conoce
	Fractura patológica	No se conoce
	Artropatía neuropática	No se conoce
	Artralgia	No se conoce
	Retraso del crecimiento	No se conoce
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Menstruación irregular	No se conoce
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Problemas de cicatrización	No se conoce
	Edema periférico ⁶⁷	No se conoce
	Fatiga	No se conoce
	Malestar	No se conoce
Pruebas complementarias	Aumento de la presión	No se conoce

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

Clase de órganos o sistemas	Termino de RAM	Frecuencia (%)
	intraocular	
	Disminución de la tolerancia a los carbohidratos	No se conoce
	Disminución del potasio en sangre	No se conoce
	Aumento de calcio en la orina	No se conoce
	Aumento de la alanino aminotransferasa	No se conoce
	Aumento de la aspartato aminotransferasa	No se conoce
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	No se conoce
	Aumento de la urea en sangre ⁶⁷	No se conoce
	Supresión de reacciones a pruebas cutáneas ^{*,67}	No se conoce
Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Fractura de compresión vertebral	No se conoce
	Rotura de tendones	No se conoce
* No es un término preferido de MedDRA		
† La peritonitis puede ser el signo o síntoma emergente primario de un trastorno gastrointestinal como perforación, obstrucción o pancreatitis (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso). ⁶⁷		

4.9 Sobredosis

No hay un síndrome clínico de sobredosis aguda con corticosteroides.

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

La metilprednisolona es hemodializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

La metilprednisolona es un esteroide antiinflamatorio potente.^{1, 2} Tiene mayor potencia antiinflamatoria que la prednisolona y menor tendencia que ella a inducir retención de sodio y agua.^{1, 2} La potencia relativa de la metilprednisolona en comparación con la hidrocortisona es de al menos cuatro a uno.^{1, 2}

Medrol es un nombre comercial de la metilprednisolona.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg****5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de la metilprednisolona es lineal, independientemente de la vía de administración.^{3,4}

Absorción:

La metilprednisolona se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima de la misma se logra en unas 1,5 a 2,3 horas en todas las dosis, después de la administración oral en adultos normales y saludables.^{3,4} La biodisponibilidad absoluta de metilprednisolona en sujetos normales y saludables es generalmente alta (82 % a 89 %) después de la administración oral.^{3,4}

Distribución:

La metilprednisolona se distribuye ampliamente en los tejidos, cruza las barreras sangre-cerebro y se segrega en la leche materna.^{3,4} Su volumen de distribución aparente es de 1,4L/kg.⁵⁴ La unión de las proteínas plasmáticas de metilprednisolona en seres humanos es del 77 % aproximadamente.^{3,4}

Metabolismo:

En seres humanos, la metilprednisolona se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado; los más importantes son 20 α -hidroximetilprednisolona y 20 β -hidroximetilprednisolona.^{3,4} El metabolismo en el hígado se produce principalmente a través de la enzima CYP3A4. (Para obtener una lista de interacciones de medicamentos en base al metabolismo mediado por CYP3A4, vea la sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.)^{3,4}

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

Eliminación:

La vida media de eliminación para el total de metilprednisolona se encuentra en el rango de 1,8 a 5,2 horas.^{3,4} El clearance total es aproximadamente 5 a 6 mL/min/kg.⁵⁴

5.3 Datos de seguridad preclínica

La base de datos no clínica, en combinación con la evidencia de la seguridad recopilada en años de experiencia clínica y de la vigilancia de postventa, respalda la seguridad de los comprimidos de metilprednisolona como un agente antiinflamatorio potente en trastornos inflamatorios a corto plazo.^{1,2}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg**

Basado en estudios convencionales de seguridad farmacológica, la toxicidad en dosis repetidas en ratas, ratones, conejos y perros usando rutas de administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular y subcutánea, no se identificó peligros inesperados. La toxicidad vista en los estudios de dosis repetidas fueron las esperadas con la exposición continua a esteroides adrenocorticales exógenos.

Potencial carcinogénico:

La metilprednisolona no se ha evaluado de manera formal en estudios de carcinogenicidad en roedores. Se han obtenido resultados variables con otros glucocorticoides evaluados para determinar su carcinogenicidad en ratones y ratas. Sin embargo, los datos publicados indican que varios glucocorticoides relacionados, entre ellos, budesonida, prednisolona y triamcinolona acetónida, pueden aumentar la incidencia de carcinomas y adenomas hepatocelulares luego de la administración oral con agua a ratas macho. Estos efectos tumorigénicos se produjeron en dosis inferiores a las dosis clínicas normales en una base de mg/m^2 .⁶⁶

Potencial mutagénico:

La metilprednisolona no se ha evaluado de manera formal para determinar su genotoxicidad. Sin embargo, el sulfonato de metilprednisolona, que es estructuralmente similar a la metilprednisolona, no fue mutagénico con o sin activación metabólica en *Salmonella typhimurium* a entre 250 y 2000 $\mu\text{g}/\text{placa}$, o en un ensayo de mutación genética en células de mamíferos en el que se usaron células ováricas de hámster chino a entre 2000 y 10.000 $\mu\text{g}/\text{mL}$. El suleptanato de metilprednisolona no indujo una síntesis de ADN no programada en los hepatocitos de rata primarios a entre 5 y 1.000 $\mu\text{g}/\text{mL}$. 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* a 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.⁶⁶

Toxicidad reproductiva:

Se ha demostrado que la administración de corticosteroides reducen la fertilidad en ratas.⁶¹ 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.⁶⁶

Los corticosteroides han demostrado ser teratogénicos en varias especies, cuando son dados en dosis equivalentes a las humanas. En estudios de reproducción en animales, los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg**

glucocorticoides tales como metilprednisolona han mostrado aumentar la incidencia de malformaciones (paladar hendido, malformaciones del esqueleto), la letalidad embriofetal (p. ej., aumento en las resorciones) y retardo en el crecimiento intra-uterino.^{56,66}

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**6.1 Lista de excipientes****Medrol Comprimidos 4 mg**

Excipientes: ~~Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Almidón de maíz seco, Sacarosa, Estearato de Calcio, e.s.~~ De acuerdo a la última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.

Medrol Comprimidos 16 mg

Excipientes: ~~Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Sacarosa, Estearato de Calcio, Aceite mineral, e.s.~~ De acuerdo a la última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.

6.2. Incompatibilidades

Ninguna.

6.3. Periodo de Eficacia

Medrol comprimidos 4 mg: 36 meses

Medrol comprimidos 16 mg: 24 meses

6.4 Condiciones de almacenamiento

Medrol comprimidos 4 mg y 16 mg, conservar a no más de 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso conteniendo blíster impreso de aluminio / PVC transparente.

Documento de referencia utilizado para la actualización CDS Versión 14.015.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Fono: 2-22412035

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

7. REFERENCIAS

1. Pfizer Inc. Methylprednisolone Tablets February 2010 Clinical Overview to Support Core Data Sheet Revisions. February 2010.
2. Pfizer Inc. Addendum to the Methylprednisolone Tablets February 2010 Clinical Overview to Support Core Data Sheet Revisions. February 2011.
3. Pfizer Inc. Methylprednisolone Tablets September 2010 Clinical Overview to support Core Data Sheet Revisions. September 2010.
4. Pfizer Inc. Addendum to the Methylprednisolone Tablets September 2010 Clinical Overview to Support Core Data Sheet Revisions. February 2011.
5. Pfizer Inc. Methylprednisolone Tablets February 2011 Clinical Overview to Support Core Data Sheet Revisions. February 2011.
6. Fardet L, Kaasar A, Cabane J, et al. Corticosteroid induced Adverse events in Adults Frequency, Screening and Prevention. Drug Safety 2007; 30; 861-81.
7. Anonymous. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of Vaccines and Immune Globulins in Persons with Altered Immunocompetence. Morbidity and Mortality Weekly Report, Recommendations and Reports, US Department of Health and Human Services, Public Health Service April 9, 1993,42, No RR-4, p. 1-18.
8. Torres M and Canto G. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10:273-9.
9. Anonymous. Corticosteroids: Adverse effects of corticosteroids and their treatment: Hypersensitivity and anaphylaxis. In: Martindale: The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press 2011; 146: Electronic version, Thomson Reuters (Healthcare) Inc. (Accessed 18 June 2011).
10. Kamm G, Hagmeyer K. Allergic-type reactions to corticosteroids. Ann Pharmacother 1999; 33:451-60.
11. Dooms-Goossens A. Sensitivity to corticosteroids: Consequences for anti-inflammatory therapy. Drug Safety 1995; 13:123-9.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg**

12. Anonymous. Corticosteroids-Glucocorticoids: Organs and Systems: Immunologic. In: Aronson JK, editor. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15th ed. Amsterdam Elsevier; 2006; p. 906-58.
13. Braunwald E, Fauci A, Isselbacher K, et al (editors). Prednisone Adverse Reactions. Harrison's Online: Drug Database 2001-2202. The McGraw Hill Companies; 2001-2002.
14. Lee M, Lekias J, Gubbay S.S, et al. Spinal cord compression by extradural fat after renal transplantation. Med. J.Aus 1975; 1: 201-3.
15. Butcher D and Sahn S. Epidural lipomatosis: a complication of corticosteroid therapy. Ann Intern Med 1979; 90: 60.
16. Buthiau D, Piette J, Ducerveau M et al. Steroid-induced Epidural Lipomatosis: CT Survey. J Comput Assist Tomogr 1988; 12 : 501-3.
17. Heirhozer J, Benndorf G, Lehmann T, et al. Epidural lipomatosis: case report and literature review. Neuroradiology 1996; 38: 343-8.
18. Moller J, Cron R, Young D, et al. Corticosteroid-induced spinal epidural lipomatosis in the pediatric age group: report of a new case and updated analysis of the literature. Pediat Rheumatol 2011; 9: 5.
19. Kano K, Kyo K, Ito S, et al. Spinal epidural lipomatosis in children with renal diseases receiving steroid therapy. Pediatr Nephrol 2005; 20: 184-9.
20. Brennan R, Helton K, Pei D, et al. Spinal epidural lipomatosis in children with hematologic malignancies. Ann Hematol 2011; 90: 1067-74.
21. Haimovici R, et.al. Risk Factors for Central Serous Chorioretinopathy: A Case-Control Study. Ophthalmology 2004; 111: 244-9.
22. Tittl M, et.al. Systemic Findings Associated With Central Serous Chorioretinopathy. Ophthalmology 1999; 128: 163-9.
23. Carvalho-Recchia C, Yannuzzi L, Negrao S, Spaide R, Freund K, Rodriguez-Coleman H et al. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. Ophthalmology 2002; 109: 1834-7.
24. Levy J, et.al. Central Serous Chorioretinopathy: A Complication of Glucocorticoid Excess. The Endocrinologist 2004; 14: 307-9.
25. Bouzas E, et.al. Central Serous Chorioretinopathy and Glucocorticoids. Surv Ophthalmol. 2002; 47: 431-48.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

26. Koyama M et.al, Seventeen Cases of Central Serous Chorioretinopathy Associated with Systemic Corticosteroid Therapy. *Ophthalmologica* 2004; 218: 107-10.
27. Sholter D, Armstrong P. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 2000; 16: 505-11.
28. Tvede N, Nielsen P, Andersen V. Bradycardia after high-dose intravenous methylprednisolone therapy. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 302-4.
29. Spiro H. Is the steroid ulcer a myth? *N Engl J Med* 1983; 309: 45-7.
30. Guslandi M, Tittobello A. Steroid ulcers: A myth revisited. *BMJ* 1992; 304: 655-6.
31. Banerjee A, Patel K, Grainger S. Drug-induced acute pancreatitis: a critical review. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989; 4: 186-98.
32. Oppenheimer H, Boinott K. Pancreatitis in children following adrenocorticosteroid therapy. *Bull John Hopkins Hosp* 1960; 107: 297-306.
33. Riemenschneider T, Wilson J, Vernier R. Glucocorticoid-induced pancreatitis in children. *Pediatrics* 1968; 41: 428-37.
34. Baar H, Wolff D. Pancreatic necrosis in cortisone treated children. *Lancet* 1957; 1: 812-5.
35. Anonymous. Pancreatitis in children on steroid therapy. *Br Med J* 1968; 4: 533-4.
36. Feldweg A, Leddy J. Drug interactions affecting the efficacy of corticosteroid therapy: a brief review with an illustrative case. *J Clin Rheumatol* 1999; 5: 143-50.
37. Horn J, Hansten P. Get to know an enzyme: CYP3A4. *Pharm Times* 2008; 74:37.
38. Anonymous. Isoniazid: Interactions. In: Martindale: The Complete Drug Reference, London: Pharmaceutical Press; 2011: 16 pages. Electronic version, Thomson Reuters (Healthcare) Inc. (Accessed 20 July 2011).
39. Sarma G, et al. Effect of prednisolone and rifampin on isoniazid metabolism in slow and rapid inactivators of isoniazied. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 18:661-6.
40. Anonymous. Corticosteroids: Interactions of corticosteroids. In: Martindale: The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press; 2011: 146 pages. Electronic version, Thomson Reuters (Healthcare) Inc. (Accessed 12 August 2011)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg**

41. Patten B, Oliver K, Engel W, et al. Adverse interaction between steroid hormones and anticholinesterase drugs. *Neurology* 1974; 24: 442-9.
42. Bradamante V, Kunec-Vajic E. Effect of glucocorticoids on plasma cholinesterase in the rat. *Biomed Biochim Acta* 1987; 4:439-43.
43. Brunner N, Namba T, Grob D, et al. Corticosteroids in management of severe, generalized myasthenia gravis: effectiveness and comparison with corticotropin therapy. *Neurology* 1972; 22: 603-10.
44. Anonymous. Corticosteroids: Introduction. In: Martindale: The Complete Drug Reference, London: Pharmaceutical Press; 2011: 146 pages. Electronic version, Thomson Reuters (Healthcare) Inc. (Accessed 30 June 2011).
45. Anonymous. Corticosteroids: Adverse effects of corticosteroids and their Treatment. In: Martindale: The Complete Drug Reference, London: Pharmaceutical Press; 2011. 146 pages. Electronic version, Thomson Reuters (Healthcare) Inc. (Accessed 22 June 2011).
46. Panthakalam S, Bhatnagar D, Klimiuk P, et al. The prevalence and management of hyperglycemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *Scott Med J* 2004; 49: 139-41.
47. O'Byrne S, Feely J. Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetics (Part II). *Drugs* 1990; 40: 203-19.
48. Feldman-Billard S, Lissak B, Kassaei R, et al. Short-term tolerance of pulse methylprednisolone therapy in apertins with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2005; 112: 511-15.
49. Bruning P, Bonfrer J, Wildiers J, et al. Second line endocrine treatment of postmenopausal advanced breast cancer: Preliminary endocrine results of a 5-arm randomized Phase II trial of medium- vs low-dose aminoglutethimide, with or without hydrocortisone vs. hydrocortisone alone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37:1013-9.
50. Yun C, Gurubhagavatula S, Levine S, et al. *J Biol Chem* 1993; 268: 206-11.
51. Kraus AM. Congenital cataract and maternal steroid ingestion. *J Ped Ophthalmol* 1975; 12: 107-8.
52. Pfizer Inc. Methylprednisolone and Congenital Cataracts: Review and Analysis of the Pfizer Safety Database. 11 July 2011: 53.
53. Pfizer Inc. Worldwide Labeling Safety Report: Other Congenital Anomaly and

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

Prednisolone. 13 June 2002.

54. Szeffler S, Ebling W, Georgitis J, et al. Methylprednisolone versus prednisolone pharmacokinetics in relation to dose in adults. Eur J Clin Pharmacol 1986; 30: 323-9.

55. Kuypers D, Claes K, Evenepoel P, et al. Time-related clinical determinants of long-term tacrolimus pharmacokinetics in combination therapy with mycophenolic acid and corticosteroids. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 741-62.

56. Pfizer Inc. Methylprednisolone Tablets April 2013 Clinical Overview to Support Core Data Sheet Revisions. April 2013.

57. Pfizer Inc. Corticosteroid Clinical Overview to Support Core Data Sheet Revisions for addition of Pheochromocytoma Warning July 2013.

58. Pfizer Inc. Corticosteroids Clinical Overview to support the addition of Leukocytosis under section 4.8 of the Core Data Sheet, March 2014.

59. Not Applicable.

60. Pfizer Inc. Methylprednisolone (acetate, acetate with lidocaine, sodium succinate, and tablets) Clinical Overview to support changes to the core data sheet, March 2014.

61. Pfizer Inc. Corticosteroids Clinical Overview to support the addition of a warning on the use of corticosteroids in traumatic brain injury under section 4.4, update Fertility information in sections 4.6 and 5.3, and removal of short-term statement in section 5.3 of the core data sheet, April 2014.

62. Pfizer Inc. Corticosteroids Clinical Overview to support the addition of thrombosis including venous thromboembolism under Section 4.4 and thrombosis and pulmonary embolism to section 4.8 of the Hydrocortisone sodium succinate and methylprednisolone (acetate, acetate with lidocaine, sodium succinate, and tablets) Core Data Sheets, September 2014.

63. Pfizer Inc. Corticosteroids Clinical Overview to Support the Modification of a Warning on the use of High Doses of Corticosteroids in the Treatment of Traumatic Brain Injury under Section 4.4 of the Core Data Sheets, September 2014.

64. CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10,008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomized placebo-controlled trial. The Lancet 2004; 364: 1321-1328.

65. Sauerland S, Maegele M. A CRASH landing in severe head injury. The Lancet 2004; 364: 1291-1292.

66. Methylprednisolone Module 2.4. Nonclinical Overview (to support CDS update).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MEDROL COMPRIMIDOS 4 mg

67. 2.5 Clinical Overview To Support Updates to Sections 4.4, 4.5, 4.6, and 4.8 of the Methylprednisolone (Methylprednisolone Tablets, Methylprednisolone Acetate Sterile Aqueous Suspension, Methylprednisolone Acetate with Lidocaine Sterile Aqueous Suspension, and Methylprednisolone Sodium Succinate Sterile Powder for Injection) Core Data Sheets, January 2016.

68. 2.5 Clinical Overview Methylprednisolone (methylprednisolone, methylprednisolone acetate, methylprednisolone acetate with lidocaine, methylprednisolone sodium succinate) To Support Changes to the Core Data Sheet (CDS) Section 4.6 Fertility, pregnancy and lactation, January 2016.

69. 2.5 Clinical Overview Updates to Section 4.8 Undesirable Effects of the Core Data Sheets (Methylprednisolone, Methylprednisolone Acetate, and Methylprednisolone Sodium Succinate), January 2016.

70. 2.5 Clinical Overview to Support Update to Section 4.4 of the Methylprednisolone (Methylprednisolone Tablets, Methylprednisolone Acetate Sterile Aqueous Suspension, Methylprednisolone Acetate with Lidocaine Sterile Aqueous Suspension, and Methylprednisolone Sodium Succinate Sterile Powder for Injection) Core Data Sheets, December 2017.