

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Metilprednisolona Hikma, 40 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg e 1000 mg, Pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco de Metilprednisolona Hikma 40 mg contém 53,0 mg de succinato sódico de Metilprednisolona, equivalente a 40 mg de metilprednisolona.

Excipiente com efeito conhecido: Esta apresentação contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 40 mg, i.e. essencialmente 'livre de sódio'.

Cada frasco de Metilprednisolona Hikma 125 mg contém 165,8 mg de succinato sódico de Metilprednisolona, equivalente a 125 mg de metilprednisolona.

Excipiente com efeito conhecido: Esta apresentação contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 40 mg, i.e. essencialmente 'livre de sódio'.

Cada frasco de Metilprednisolona Hikma 250 mg contém 331,5 mg de succinato sódico de Metilprednisolona, equivalente a 250 mg de metilprednisolona.

Excipiente com efeito conhecido: Esta apresentação contém 26,58 mg de sódio por 250 mg.

Cada frasco de Metilprednisolona Hikma 500 mg contém 663,0 mg de succinato sódico de Metilprednisolona, equivalente a 500 mg de metilprednisolona.

Excipiente com efeito conhecido: Esta apresentação contém 53,18 mg de sódio por 500 mg.

Cada frasco de Metilprednisolona Hikma 1000 mg contém 1.326,0 mg de succinato sódico de Metilprednisolona, equivalente a 1000 mg de metilprednisolona.

Excipiente com efeito conhecido: Esta apresentação contém 167,59 mg de sódio por 1000 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável

Cada frasco de succinato sódico de metilprednisolona contém um pó amorfo, branco ou quase branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A metilprednisolona é indicada para tratar quaisquer situações em que seja necessário um efeito rápido e intenso do corticosteroide, tais como:

- Estados alérgicos:

Asma brônquica

Rinite alérgica grave, sazonal ou permanente

Edema angioneurótico

Anafilaxia

- Doenças dermatológicas:

Eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson)

- Doenças gastrointestinais

Doença de Crohn

Colite ulcerativa

- Doenças neurológicas

Exacerbações agudas de esclerose múltipla, sobrepostas a antecedentes remitente-recorrentes

Edema cerebral secundário causado por tumor cerebral

- Doenças respiratórias

Aspiração do conteúdo gástrico

Tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada (com quimioterapia antituberculosa apropriada)

- Diversos:

Meningite tuberculosa (com quimioterapia antituberculosa apropriada)

Transplantação de órgãos

4.2 Posologia e modo de administração

Metilprednisolona Hikma pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular, sendo o método preferencial para o tratamento de emergência, a injeção intravenosa administrada durante um intervalo de tempo adequado.

Posologia

Quando Metilprednisolona Hikma é administrado em doses elevadas por via intravenosa, deverá ser dado durante um período de pelo menos 30 minutos. Doses até 250 mg devem ser administradas por via intravenosa por um período de pelo menos cinco minutos.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo (ver secção 4.4).

Adultos

A posologia deve variar de acordo com a gravidade da situação, a dose inicial deve ser entre 10 a 500 mg. No tratamento de reações de rejeição do enxerto após transplante, pode ser necessária uma dose de até 1 g/dia. Apesar de as posologias e os protocolos terem variado em estudos utilizando succinato sódico de metilprednisolona, para o tratamento de reações de rejeição de enxertos, a literatura

publicada suporta o uso de doses deste nível, sendo o uso de 500 mg a 1 g mais comum para a rejeição aguda. O tratamento com estas doses deve ser limitado a um período de 48-72 horas, até estabilização da situação do doente, uma vez que a terapêutica prolongada com doses elevadas de corticosteroides pode causar efeitos colaterais graves (ver secções 4.4 e 4.8).

População pediátrica

No tratamento de indicações para doses elevadas, tais como, doenças hematológicas, reumáticas, renais e dermatológicas, é recomendada uma dose de 30 mg/kg/dia, até um máximo de 1 g/dia. Esta posologia pode ser repetida em três ciclos consecutivos, diariamente ou de dois em dois dias. No tratamento de reações de rejeição de enxertos após transplante, é recomendada uma dose de 10 a 20 mg/kg/dia durante 3 dias, até um máximo de 1 g/dia. No tratamento de estados asmáticos, é recomendada uma dosagem de 1 a 4 mg/kg/dia durante 1 - 3 dias.

Doentes idosos

A metilprednisolona é usada principalmente em situações agudas de curto prazo. Não há nenhuma informação que sugira que uma mudança na dosagem é justificada em idosos. No entanto, o tratamento de doentes idosos deve ser planeado tendo em conta as mais graves consequências dos efeitos adversos comuns dos corticosteroides na idade geriátrica, sendo necessária uma monitorização clínica rigorosa (ver secção 4.4).

Seguem-se recomendações detalhadas para a posologia em adultos:

Nas reações anafiláticas a adrenalina ou noradrenalina devem ser administradas em primeiro lugar para obter um efeito hemodinâmico imediato, seguidas pela injeção intravenosa de Metilprednisolona Hikma (succinato sódico de metilprednisolona) com outros procedimentos aceites. Há evidências de que os corticosteroides através do seu efeito hemodinâmico prolongado são de grande importância na prevenção de ataques recorrentes de reações anafiláticas agudas.

Nas reações de sensibilidade a metilprednisolona é capaz de proporcionar o alívio dos sintomas dentro de meia hora a duas horas. Em doentes em crise asmática a metilprednisolona pode ser dada numa dose de 40 mg por via intravenosa, repetida consoante a resposta do doente. Em alguns doentes asmáticos pode ser vantajoso administrar o produto sob a forma de perfusão lenta por gotejamento ao longo de um período de tempo de várias horas.

Nas reações de rejeição de enxerto e após transplante, têm sido usadas doses de até 1 g por dia para suprimir a crise de rejeição. No caso de rejeição aguda, são habitualmente usadas doses de 500 mg a 1 g. O tratamento só deve ser continuado até que a situação do doente tenha estabilizado, geralmente não para além de 48-72 horas.

Em edemas cerebrais os corticosteroides são utilizados para reduzir ou prevenir o edema cerebral associado a tumores no cérebro (primários ou resultantes de metástases).

Em doentes com edema causados por tumor, a redução da dose de corticosteroides parece ser importante, a fim de evitar um retorno do aumento na pressão intracraniana. Se o edema cerebral ocorrerá medida que a dose é reduzida (após

despiste de hemorragia intracraniana), reiniciar a administração de doses maiores e mais frequentes por via parentérica. Os doentes com certas doenças malignas podem precisar permanecer sob tratamento com corticosteroides orais durante meses ou até durante toda a vida. Doses semelhantes ou superiores podem ser úteis para controlar o edema cerebral, durante a radioterapia.

São sugeridas os seguintes planos posológicos para edemas causados por tumor no cérebro.

Plano A (1)	Dose (mg)	Via administração	Intervalo em horas	Duração
Pré-operatório:	20	IM	3.6	
Durante cirurgia:	a 20 a 40	IV	De hora a hora	
Pós-operatório:	20	IM	3	24 horas
	16	IM	3	24 horas
	12	IM	3	24 horas
	8	IM	3	24 horas
	4	IM	3	24 horas
	4	IM	6	24 horas
	4	IM	12	24 horas
Plano A (2)	Dose (mg)	Via administração	Intervalo em horas	Duração em dias
Pré-operatório:	40	IM	6	2-3
Pós-operatório:	40	IM	6	3-5
	20	Oral	6	1
	12	Oral	6	1
	8	Oral	8	1
	4	Oral	12	1
	4	Oral		1

(1) Fox JL, MD. "Use of Methylprednisolone in Intracranial Surgery" Medical Annals of the District of Columbia, 34:261 265, 1965.

(2) Cantu RC, MD Harvard Neurological Service, Boston, Massachusetts. Letter on file, The Upjohn Company (February 1970).

Visam interromper a terapêutica após um total de 10 dias.

No tratamento das exacerbações agudas da esclerose múltipla, em adultos, a dose recomendada é de 1 g por dia, durante 3 dias. A metilprednisolona deve ser administrada por perfusão intravenosa durante pelo menos 30 minutos.

Noutras indicações, a posologia inicial pode variar de 10 a 500 mg, dependendo da situação clínica a ser tratada. Podem ser necessárias doses maiores para a manutenção de curto prazo de situações graves, agudas. A dose inicial, até 250 mg, deve ser administrada por via intravenosa durante um período de pelo menos 5 minutos, doses superiores a 250 mg devem ser administradas por via intravenosa ao longo de um período de pelo menos 30 minutos. As doses seguintes podem ser

administradas por via intravenosa ou por via intramuscular em intervalos definidos consoante a resposta do doente e da sua condição clínica. A corticoterapia é um complemento e não um substituto para a terapêutica convencional.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Devem ser observadas as habituais contra-indicações ao uso sistémico ou local de corticosteroides.

A metilprednisolona está contra indicada quando há infeção fúngica sistémica e infeção sistémica, a menos que seja utilizada terapêutica anti-infecciosa específica. Está contra-indicada a administração por via intratecal, uma vez que há relatos de ocorrências clínicas graves, associadas a esta via de administração. Está contra-indicada a administração de preparações corticosteroides por via intramuscular para tratamento da púrpura trombocitopénica idiopática.

Edema cerebral associada à malária.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

- Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo possível. É necessária a monitorização frequente do doente para titular a dose versus a atividade da doença (ver secção 4. 2).
- A atrofia adrenocortical desenvolve-se durante o tratamento prolongado e pode persistir durante meses após a interrupção do tratamento. A supressão da administração de corticosteroides, após tratamento prolongado deve, portanto, ser sempre gradual para evitar uma exacerbação aguda de retorno da doença, insuficiência adrenal aguda ou poliartrite, devendo esta ser reduzida de forma faseada ao longo de semanas ou meses, de acordo com a dose e duração do tratamento. Durante o tratamento prolongado, qualquer doença concomitante, trauma, anestesia ou procedimento cirúrgico exigirá um aumento temporário da dose; se a administração dos corticosteroides tiver sido interrompida após um tratamento prolongado pode ser necessária a sua reintrodução temporária.

A supressão abrupta do tratamento com corticosteroides sistémicos, que tenha decorrido por um período de tempo máximo 3 semanas é aceitável se o médico considerar improvável uma recaída da doença. A supressão abrupta das doses de metilprednisolona até 32 mg/dia para períodos máximos de 3 semanas é pouco provável de originar uma supressão clinicamente relevante do eixo HPA, na maioria dos doentes. Nos seguintes grupos de doentes, a supressão gradual da corticoterapia sistémica deve ser considerada mesmo após um tratamento com duração de 3 semanas ou menos:

- Doentes que receberam tratamentos repetidos com corticosteroides sistémicos, particularmente se com duração superior a 3 semanas.

- Quando foi prescrito um tratamento a curto prazo num ano da supressão da terapêutica a longo prazo (meses ou anos).
- Doentes que podem ter outras causas para insuficiência adrenocortical diferentes da corticoterapia exógena.
- Doentes tratados com doses de corticosteroides sistémicos superiores a 32 mg/dia de metilprednisolona.
- Doentes tratados com doses repetidas à noite.

- Uma vez que a secreção mineralocorticóide pode ser prejudicada, deve ser administrado em simultâneo um sal e/ou um mineralocorticóide.

- Devem ser tomadas medidas de precaução adequadas antes da administração, uma vez que têm ocorrido casos raros de reações anafiláticas em doentes tratados com corticosteroides por via parentérica, especialmente quando o doente tem uma história prévia de alergia a fármacos.

- Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infeção, e podem aparecer novas infeções durante sua utilização. Pode haver redução da resistência e incapacidade de localizar a infeção durante a utilização de corticosteroides. Infeções com qualquer patogénico, incluindo vírus, bactérias, fungos, protozoários ou helmintas, em qualquer local do organismo, podem ser associadas ao uso de corticosteroides isoladamente ou em combinação com outros agentes imunossupressores que afetam a imunidade humoral ou celular ou a função dos neutrófilos. Essas infeções podem ser moderadas, mas também podem ser graves e por vezes fatais. Com o aumento de doses de corticosteroides, a taxa de ocorrência de complicações infecciosas aumenta.

- A varicela é preocupante uma vez que esta doença normalmente sem complicações pode ser fatal em doentes imunodeprimidos. Doentes (ou pais das crianças) sem historial de varicela devem ser aconselhados a evitar contato pessoal próximo com pessoas com varicela ou herpes zoster e uma vez expostos devem procurar cuidados médicos urgentes. A imunização passiva com imunoglobulina de varicela-zoster (VZIG) é necessária em doentes não-imunizados expostos ao contágio, que estão sob tratamento com corticosteroides sistémicos ou que os tenham utilizado nos últimos 3 meses; esta deve ser dada dentro dos 10 dias após exposição à varicela. Se for confirmado o diagnóstico de varicela, o doente necessita cuidados especializados e tratamento urgente. Os corticosteroides não devem ser interrompidos e pode ser necessário aumentar a dose.

- Doentes e/ou cuidadores devem ser avisados relativamente às potenciais reações adversas psiquiátricas que podem ocorrer com esteroides sistémicos (ver secção 4.8).

Os sintomas surgem normalmente dentro de alguns dias ou semanas após o início do tratamento. Os riscos podem ser maiores com exposição a doses elevadas/exposição sistémica (ver secção 4.5), embora o nível das doses não permita prever de início, o tipo, a gravidade ou a duração das reações. A maioria das reações desaparecem após redução ou supressão da dose, embora possa ser necessário um tratamento específico. Doentes/cuidadores devem ser incentivados a consultar o médico se desenvolverem sintomas psicológicos preocupantes, especialmente se suspeitar de humor depressivo ou ideação suicida. Pacientes/cuidadores deve estar alerta para possíveis distúrbios psiquiátricos que

podem ocorrer durante ou imediatamente após a redução/supressão da dose de esteroides sistémicos, embora tais reações tenham sido relatadas apenas raramente.

É necessário cuidado especial ao considerar a utilização de corticosteroides sistémicos em doentes com história prévia ou atual, ou em familiares de primeiro grau de parentesco, de transtornos emocionais graves. Estas incluem doença depressiva ou maníaco-depressiva e psicose esteroide anterior.

- O sarampo pode ter uma evolução mais grave ou mesmo fatal em doentes imunodeprimidos. Em crianças ou adultos, deve-se ter especial cuidado para evitar a exposição ao sarampo. Se exposto, pode estar indicada a profilaxia com imunoglobulina em intramuscular agrupada (IVIg). Os doentes expostos devem ser aconselhados a consultar rapidamente um médico.

- A administração de vacinas vivas ou vivas atenuadas está contraindicada em doentes sob tratamento com corticosteroides em doses imunossupressoras. Podem ser administradas vacinas mortas ou inativadas, a doentes sob tratamento com corticosteroides em doses imunossupressoras; no entanto, a resposta a tais vacinas pode revelar-se diminuída. Os procedimentos de imunização indicados podem ser efetuados em doentes sob tratamento com corticosteroides em doses não-imunossupressoras.

- O uso de corticosteroides na tuberculose ativa deve ser restrito aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nos quais o corticosteroide é utilizado para o controlo da doença em conjunto com um regime terapêutico antituberculose apropriado. Quando os corticosteroides são indicados para o tratamento de doentes com tuberculose latente ou com reação positiva à tuberculina, é necessária a monitorização apertada, pois pode ocorrer reativação da doença. Durante a corticoterapia prolongada, estes doentes devem receber quimioprofilaxia.

- Devem ser tomados cuidados especiais com doentes que estão a tomar medicamentos cardioativos, tais como digoxina, devido aos distúrbios eletrolíticos induzidos pelos esteroides/perda de potássio (ver secção 4. 8 Efeitos indesejáveis). Existem relatos de arritmias cardíacas, e/ou colapso circulatório e/ou paragem cardíaca após a administração rápida de doses intravenosas elevadas de metilprednisolona (mais de 0,5 g administrado durante um período de menos de 10 minutos). Têm sido descritos casos de bradicardia durante ou após a administração de doses elevadas de succinato sódico de metilprednisolona, e pode não estar relacionada com a velocidade ou a duração da perfusão.

- O uso prolongado de corticosteroides pode originar cataratas sub capsulares posteriores e cataratas nucleares (especialmente em crianças) e glaucoma com possível dano no nervo ótico. É necessário uma monitorização oftalmológica frequente.

Infecções do olho, fúngicas e virais secundárias, podem também aumentar em doentes tratados com glucocorticoides.

- Dados de um estudo clínico realizado para estabelecer a eficácia da metilprednisolona no choque séptico, demonstraram que ocorreu uma maior mortalidade em sub-conjuntos de doentes que entraram no estudo com níveis de creatinina sérica elevada ou nos quais se desenvolveu uma infeção secundária depois de ter sido iniciado o tratamento com metilprednisolona.

- A injeção intramuscular deve evitar a área deltóide por causa da possibilidade da atrofia tecidual.

- A metilprednisolona não deve ser utilizada no tratamento de traumatismo craniano, por rotina, como demonstrado pelos resultados de um estudo multicêntrico. Os resultados do estudo revelaram um aumento da mortalidade nas 2 semanas após a lesão em doentes a quem foi administrada metilprednisolona em comparação com o placebo (1,18 risco relativo). Não foi estabelecida uma associação causal com o tratamento com succinato sódico de metilprednisolona.

A administração intravenosa intermitente cíclica da metilprednisolona (geralmente numa dose inicial ≥ 1 g/dia) pode lesão hepática induzida por fármacos, incluindo hepatite aguda ou aumento das enzimas hepáticas. Foram notificados casos raros de hepatotoxicidade. O tempo até ao seu aparecimento pode ser várias semanas ou superior. Na maioria dos casos notificados foi observada a resolução dos acontecimentos adversos após a descontinuação do tratamento. Deste modo, é necessária uma monitorização apropriada.

Precauções especiais

É necessário um cuidado especial quando se pondera o uso de corticosteroides sistémicos em doentes com as seguintes situações clínicas, sendo necessária a monitorização frequente do doente.

- Osteoporose (com risco especial para as mulheres na pós-menopausa)
- Hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva
- Distúrbios psíquicos podem aparecer quando são usados corticosteroides, desde euforia, insónia, alterações de humor, alterações de personalidade e depressão grave a manifestações psicóticas explícitas. A instabilidade emocional existente ou as tendências psicóticas, também podem ser agravadas pelo uso de corticosteroides.
- Diabetes mellitus (ou história familiar de diabetes)
- Historial de tuberculose
- Glaucoma (ou história familiar de glaucoma)
- Prévia miopatia induzida por corticosteroides
- Insuficiência hepática ou cirrose
- Insuficiência renal
- Epilepsia
- Úlcera péptica ativa ou latente
- Anastomoses intestinais recentes
- Foram notificados casos de trombose, incluindo tromboembolismo venoso, com a utilização de corticosteroides. Deste modo, os corticosteroides devem ser utilizados com precaução em doentes que tenham ou possam ter predisposição para perturbações tromboembólicas.
- Abscesso ou outras infeções piogénicas
- Colite ulcerosa
- Diverticulite
- Têm sido descritos casos de miopatia aguda com o uso de doses elevadas de corticosteroides, que ocorrem com mais frequência em doentes com distúrbios da transmissão neuromuscular (por exemplo, miastenia gravis), ou em doentes sob tratamento concomitante com fármacos bloqueadores neuromusculares (por exemplo, pancurónio). Esta miopatia aguda é generalizada, pode envolver os músculos respiratórios e oculares, e pode resultar em quadriparesia. Podem ocorrer

elevações da creatina quinase. As melhoras clínicas ou a recuperação após a interrupção do tratamento com os corticosteroides pode levar semanas a anos.

- Herpes sim ples ocular, por risco de perfuração da córnea
- Hipotireoidismo
- Síndrome de Cushing
- Doenças infecciosas exantemáticas
- Tem sido descrito que para ocorrer sarcoma de Kaposi em doentes sob tratamento com corticosteroides. A descontinuação da administração dos corticosteroides pode resultar em remissão clínica.

Perturbações visuais

Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

Crise de esclerodermia renal

É necessária precaução em doentes com esclerose sistémica devido ao aumento da incidência (possivelmente fatal) de crises de esclerodermia renal com hipertensão e diminuição do débito urinário observados com uma dose diária de 15 mg ou mais de prednisolona. Por conseguinte, a tensão arterial e a função renal (s-creatinina) devem ser verificadas rotineiramente. Quando existe suspeita de crise renal, a tensão arterial deve ser cuidadosamente controlada.

População pediátrica

Os corticosteroides provocam atraso no crescimento na pequena infância, infância e adolescência, que pode ser irreversível. O tratamento deve ser limitado à dosagem mínima durante o período de tempo mais curto possível. A fim de minimizar a depressão do eixo hipotalâmico-adreno-pituitário e o atraso do crescimento, o tratamento deve ser administrado na medida do possível, como uma dose única em dias alternados.

Idosos

Os efeitos adversos mais comuns de corticosteroides sistémicos podem ser associados a consequências mais graves na velhice, especialmente em caso de osteoporose, hipertensão, hipocalcemia, diabetes, suscetibilidade à infeção e diminuição da espessura da pele. É necessária monitorização clínica rigorosa para evitar reações fatais.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tem sido descrita a ocorrência de convulsões durante a utilização simultânea de metilprednisolona e ciclosporina. Uma vez que a administração simultânea destes fármacos resulta na inibição mútua do seu metabolismo, é possível que possam ocorrer convulsões e outros efeitos adversos associados ao uso individual de cada um dos medicamentos.

Imunossuppressores, como o metotrexato, podem ter efeito sinérgico sobre o estado da doença, o que pode permitir a redução da posologia dos corticosteroides.

Medicamentos que induzem as enzimas hepáticas, como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbitona, fenitoína, primidona e aminoglutetimida aumentam o metabolismo dos corticosteroides pelo que os seus efeitos terapêuticos podem ser reduzidos. Desta forma, pode ser necessário aumentar a dose de metilprednisolona para atingir a resposta desejada.

Medicamentos que inibem o sistema enzimático do citocromo P450 (particularmente CYP3A4), tais como a eritromicina e o cetoconazol podem inibir o metabolismo dos corticosteroides e, portanto, reduzir a sua depuração. Portanto, a dose de metilprednisolona deve ser titulada para evitar toxicidade esteroide.

Prevê-se que o tratamento em associação com inibidores da CYP3A, incluindo medicamentos que contêm cobicistato, aumente o risco de efeitos secundários sistémicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos secundários sistémicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes serem monitorizados relativamente a estes efeitos.

Os esteroides podem reduzir os efeitos das anticolinesterases na miastenia gravis. Os efeitos desejados de agentes hipoglicémicos (incluindo a insulina), dos anti-hipertensivos e dos diuréticos, são antagonizados por corticosteroides e os efeitos hipocalémicos da acetazolamida, dos diuréticos, dos diuréticos tiazídicos e da glicirrizina são aumentados.

A eficácia dos anticoagulantes cumarínicos pode ser reforçada pela corticoterapia concomitante, sendo necessária monitorização apertada do INR (razão normalizada internacional) ou tempo de protrombina para evitar sangramento espontâneo.

Os corticosteroides aumentam a depuração renal dos salicilatos pelo que a interrupção súbita dos esteroides pode resultar na intoxicação por salicilatos. Os salicilatos e os anti-inflamatórios não-esteroides devem ser utilizados com precaução em conjunto com corticosteroides, na hipotrombinémia.

Tem sido relatada a interação dos esteroides com agentes de bloqueio neuromuscular, como o pancurónio, causando a reversão parcial do bloqueio neuromuscular.

Os fármacos anti psicóticos podem causar recorrência ou fraco controlo de sintomas no SNC, quando usados com a metilprednisolona, podendo ser necessário efetuar um ajustamento da dose.

Agentes simpaticomiméticos, como o salbutamol, podem aumentar a eficácia e aumentar potencialmente a toxicidade por resposta aumentada aos agentes simpáticos, quando usados em simultâneo com a metilprednisolona.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Estudos em animais mostraram que doses elevadas de corticosteroides em fêmeas grávidas podem causar malformações fetais. No entanto, os corticosteroides não parecem causar malformações congénitas quando administrados a mulheres grávidas. Apesar disso, o succinato sódico de metilprednisolona deve ser usado durante a gravidez em apenas em situações críticas, uma vez que os estudos em

seres humanos não permitem estabelecer a segurança da utilização do produto durante a gravidez.

Alguns corticosteroides atravessam facilmente a placenta. Num estudo retrospectivo, observou-se uma maior frequência de nascimentos de crianças com baixo peso, cujas mães tinham sido administrados corticosteroides. Apesar da insuficiência adrenal ser rara em crianças expostas a corticosteroides in útero, as crianças expostas a doses elevadas de corticosteroides devem ser cuidadosamente monitorizadas e observadas quanto ao risco de insuficiência adrenal.

Não é conhecido o efeito dos corticosteroides no parto.

Têm sido observadas cataratas em recém-nascidos cujas mães receberam tratamento a longo prazo com corticosteroides, durante a gravidez.

Amamentação

Os corticosteroides são excretados no leite materno.

Os corticosteroides excretados no leite materno podem atrasar o crescimento dos lactentes e afetar a produção endógena de glucocorticoides. Dado que os estudos de reprodução com corticosteroides em humanos são inadequados, os corticoides devem ser usados em mulheres lactantes apenas se o benefício do tratamento for superior aos possíveis riscos para a criança.

Os possíveis benefícios de medicação corticosteroide devem ser ponderados contra os possíveis efeitos adversos para a mãe e o embrião ou feto antes deste medicamento ser administrado a mulheres grávidas ou lactantes, ou em mulheres em idade fértil.

Fertilidade

Não há evidência de que os corticosteroides comprometam a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O efeito da metilprednisolona sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

Efeitos indesejáveis, tais como tonturas, vertigens, perturbações da visão e fadiga são possíveis após o tratamento com corticosteroides. Se afetados, os doentes não devem conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em circunstâncias normais o tratamento com metilprednisolona deve ser de curto prazo. No entanto, deve ser reconhecida a possibilidade de efeitos indesejáveis atribuídos à corticoterapia, especialmente quando estão ser efetuados tratamentos com doses elevadas (ver secção 4. 4). Tais efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Classes de sistemas de órgãos:	Efeitos indesejáveis:
Infeções e infestações	Frequentes: infeções Desconhecido: infeções oportunistas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecido: leucitose, trombo-embolismo
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido: reações anafiláticas com ou sem colapso circulatório, paragem cardíaca, broncospasmos, arritmias, hipotensão ou hipertensão.
Doenças endócrinas	Frequentes: fácies Cushingoide Desconhecido: supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, atraso no crescimento na pequena infância, infância e adolescência, irregularidade menstrual e amenorreia, hirsutismo, aumento de peso, prejudicada a tolerância aos hidratos de carbono com maior exigência para terapia antidiabética, manifestações, balanço negativo de azoto e cálcio. Aumento do apetite, Lipomatose epidural
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes: retenção de sódio e líquidos. Desconhecido: alcalose hipocalémica, acidose metabólica, perda de potássio, tolerância reduzida à glucose, necessidade de aumento da dose de insulina ou de medicamentos orais hipoglicémicos em doentes diabéticos, aumento de apetite.
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes: uma grande variedade de reações psiquiátricas incluindo perturbações emocionais (tais como, irritabilidade, euforia, dependência psicológica, humor deprimido e lábil e pensamentos suicidas). Desconhecido: reações psicóticas (incluindo mania, delírios, alucinações e agravamento de esquizofrenia), perturbações comportamentais, irritabilidade, ansiedade, perturbações do sono, tonturas, disfunção cognitiva incluindo confusão e amnésia, têm sido descritos para todos os corticosteroides. As reações são comuns e podem ocorrer em adultos e crianças. Em adultos, a frequência de reações graves está estimada em 5-6%.Têm sido descritos efeitos psicológicos quando da interrupção do tratamento com

	corticosteroides. Tem sido descrito aumento da pressão craniana com papiloedema (pseudotumor cerebral), em crianças, normalmente após interrupção do tratamento com metilprednisolona.
Doenças do sistema nervoso	Desconhecido: convulsões, aumento da pressão intracraniana (com edema da papila óptica [hipertensão intracraniana benigna]), amnésia, distúrbios cognitivos, tonturas, dores de cabeça.
Afeções oculares	Frequentes: cataratas subcapsulares Desconhecido: aumento da pressão intraocular, glaucoma, papiloedema, exoftalmia, diminuição da espessura da córnea ou esclerótica, exacerbação de doença oftálmica viral ou fúngica, coriorretinopatia, Visão turva (ver também a secção 4.4)
Afeções do ouvido e do labirinto	Desconhecido: vertigens.
Cardiopatias	Desconhecido: insuficiência cardíaca congestiva em doentes suscetíveis, rutura do miocárdio após enfarte do miocárdio, arritmia.
Vasculopatias	Frequentes: hipertensão Desconhecido: hipotensão, eventos trombóticos.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Desconhecido: soluços persistentes com doses elevadas de corticosteroides.
Doenças gastrointestinais	Frequentes: úlcera péptica, com possibilidade de perfuração e hemorragia, hemorragia gástrica. Desconhecido: dispepsia, distensão abdominal, ulceração esofágica, candidíase esofágica, esofagite, a perfuração do intestino, pancreatite aguda. Náuseas, vômitos e mau gosto na boca podem ocorrer, especialmente com a administração rápida.
Afeções hepatobiliares	Desconhecido: após 13 tratamentos com corticosteroides foram descritos aumentos nas alaninotransaminase (ALT, SGPT), aspartatotransaminase (AST, SGOT) e fosfatase alcalina. Estas alterações são geralmente pequenas, não associadas com qualquer síndrome clínico, sendo reversíveis após interrupção do tratamento, hepatite, aumento das enzimas hepáticas.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes: atrofia da pele, acne. Desconhecido: eritema, angioedema, prurido, petéquias, equimoses,

	diminuição da espessura da pele, nódos negros, estrias, telangiectasia, hirsutismo.
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes: fraqueza muscular, atraso no crescimento. Pouco frequentes: miopatia esteroide, osteoporose, fraturas dos ossos longos e vértebras, artralgia, osteonecrose avascular, rutura de tendão.
Doenças renais e urinárias	Desconhecido: Crise de esclerodermia renal*
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Desconhecido: menstruação irregular.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes: má cicatrização. Desconhecido: fadiga, mal-estar, 'síndrome de abstinência' também pode ocorrer, incluindo febre, mialgia, artralgia, rinite, conjuntivite, nódulos cutâneos dolorosos e pruriginosos e perda de peso. Uma redução muito rápida da dose de corticosteroides, após um tratamento prolongado pode levar à insuficiência adrenal aguda, hipotensão e morte.

***Crise de esclerodermia renal**

A ocorrência de crises de esclerodermia renal varia entre as diferentes subpopulações. O risco mais elevado foi notificado em doentes com esclerose sistémica difusa. O risco mais baixo foi notificado em doentes com esclerose sistémica limitada (2 %) e esclerose sistémica juvenil (1 %)

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do seguinte contacto do sistema nacional de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet:

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Relatos de toxicidade aguda e distúrbios metabólicos com glucocorticoides são raros, mas acontecem. Não há nenhuma síndrome clínica de sobredosagem aguda com metilprednisolona. A sobredosagem aguda pode, possivelmente, agravar estados de doença pré-existentes como ulceração do trato gastrointestinal, distúrbios eletrolíticos, infeções, diabetes e edema. Doses repetidas elevadas de

metilprednisolona causaram necrose hepática e aumento de amilase. Na administração intravenosa de doses elevadas de metilprednisolona, foram observados casos de bradiarritmias, arritmias ventriculares e paragem cardíaca

A repetição de doses frequentes (diárias ou várias vezes por semana) durante um longo período podem resultar em estados tipo doença de Cushing. A possibilidade de depressão adrenal deve ser evitada com a diminuição gradual dos níveis posológicos ao longo do tempo. Em caso de sobredosagem, não há antídoto específico disponível; o tratamento é sintomático e de suporte, incluindo a função respiratória e cardiovascular. Na toxicidade crónica, deve efetuar-se a monitorização apertada dos fluidos e eletrólitos. A determinação dos níveis séricos não apresenta utilidade clínica. A metilprednisolona é dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.2.2 - Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas, Corticosteroides, Glucocorticoides.

Código ATC: H02AB04.

A metilprednisolona é um anti-inflamatório esteroide potente. Tem uma potência anti-inflamatória maior do que a prednisolona e ainda menos tendência do que a prednisolona, para induzir a retenção de sódio e líquidos. A sua atividade anti-inflamatória é pelo menos cinco vezes superior à da hidrocortisona.

O succinato sódico de metilprednisolona tem os mesmos efeitos metabólicos e anti-inflamatórios da metilprednisolona. Quando administrados por via parentérica e em quantidades equimolares, os dois compostos são equivalentes na atividade biológica. A potência relativa do succinato sódico de metilprednisolona e do succinato sódico de hidrocortisona, conforme indicado pela redução da contagem dos eosinófilos, após administração intravenosa, é pelo menos de 4 para 1. O que está em consonância com a atividade relativa de metilprednisolona e hidrocortisona administradas por via oral.

Uma separação melhorada do efeito glucocorticoide e mineralocorticóide resulta numa incidência de retenção de sódio e líquidos reduzida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de metilprednisolona é linear, independente da via de administração.

Absorção

Após uma perfusão intravenosa de metilprednisolona, 30 mg/kg durante um período de 20 minutos ou 1 g durante 30 a 60 minutos, foram alcançados picos das concentrações plasmáticas de metilprednisolona de 20 µg/ml. Foram observados picos dos níveis de metilprednisolona de 42-47 µg/100ml, após uma única injeção em bólus de 40 mg IV, em seis voluntários adultos do sexo masculino.

A metilprednisolona liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas, principalmente à globulina e menos à albumina. Só corticosteroides não ligados às proteínas têm efeito farmacológico ou são metabolizados. O metabolismo ocorre no fígado e em menor grau no rim. Os metabolitos são excretados na urina.

Foram alcançados em duas horas, picos de níveis plasmáticos de metilprednisolona de 33.67 µg/100ml após uma única injeção de 40 mg IM, em 22 voluntários adultos do sexo masculino. Embora com injeção intramuscular (IM) se tenham obtido níveis de pico mais baixos do que com injeção intravenosa (IV), os níveis plasmáticos persistem mais tempo, de tal forma que a extensão da absorção de metilprednisolona é equivalente com qualquer das vias de administração.

Distribuição

A metilprednisolona é amplamente distribuída por todo o organismo e é descrita por um modelo de dois compartimentos. O seu volume aparente de distribuição é de aproximadamente 1,4 ml/kg e sua depuração total é de aproximadamente 5 a 6 ml/min/kg.

A metilprednisolona, tal como muitos substratos da CYP3A4, também pode ser um substrato p-glicoproteína, proteína transportadora da cassete de ligação ao ATP (ABC), influenciando a distribuição tecidual e as interações com outros medicamentos.

A metilprednisolona atravessa rapidamente a barreira hemato-encefálica entrando no sistema nervoso central onde atinge picos de concentração no líquido cefalorraquidiano da ordem dos 5-6% dos correspondentes níveis plasmáticos. Em doentes com o cérebro afetado por lúpus, os picos de metilprednisolona no líquido cefalorraquidiano ocorreram entre 5 minutos a 1 hora após administração intravenosa de 500mg do fármaco.

A metilprednisolona e seu sal de succinato de sódio atravessam a barreira placentária. Embora não haja nenhum dado sobre a passagem de metilprednisolona para o leite materno em humanos, sabe-se que está presente no leite materno de animais.

Biotransformação

A metilprednisolona, o éster succinato sódico de metilprednisolona, é rápida e extensivamente hidrolisado a metilprednisolona livre, in vivo por colinesterases. Em humanos, a metilprednisolona é metabolizada no fígado em metabolitos inativos, sendo os principais o 20β-hidroximetilprednisona e o 20α-hidroxi-6-ametilprednisona. O metabolismo no fígado ocorre principalmente através do CYP3A4. (Para obter uma lista de interações medicamentosas com base no metabolismo mediado por CYP3A4 (ver secção 4. 5).

Eliminação

O intervalo médio da semivida de eliminação para a metilprednisolona total situa-se entre 1,8 a 5,2 horas.

A ligação da metilprednisolona às proteínas plasmáticas em seres humanos é de aproximadamente 77%. A depuração total do organismo após injeção intramuscular ou intravenosa de metilprednisolona a voluntários adultos saudáveis é de aproximadamente 15-16 l/h. Em voluntários adultos a receber 40 mg de metilprednisolona, tanto IM como IV, a depuração renal é de 0,61 - 0,83 l/h. A depuração de metilprednisolona é alterada pela administração simultânea da eritromicina, troleandomicina, rifampicina, anticonvulsivos e teofilina.

Após administração IV de 6 α -metil-prednisolona marcada com radioisótopos a seis doentes com cancro, 75% de reatividade total foi recuperada na urina após 96 horas e 9% nas fezes após cinco dias. Vinte por cento da dose total foi excretada na bÍlis, mas a duração da excreção não foi descrito.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados clÍnicos revelaram não haver riscos inesperados para ratos, coelhos e cões em estudos convencionais de segurança farmacológica e toxicidade por dose repetida com administração intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, intramuscular e oral.

A metilprednisolona é um esteroide potente cujos efeitos farmacológicos são comparáveis aos dos glucocorticoides, incluindo os efeitos sobre o metabolismo dos hidratos de carbono, equilíbrio de eletrólitos e fluidos, as células sanguíneas, tecido linfático e metabolismo das proteínas, que pode levar à redução ou interrupção de aumento de peso, linfopenia e atrofia do baço, timo, gânglios linfáticos, córtex adrenal e testículos, bem como gordura no fígado e hiperplasia hepática das células das ilhotas pancreáticas. Um estudo de reversibilidade de 30 dias, em ratos que receberam metilprednisolona, mostrou que as funções vitais voltam ao normal aproximadamente após 1 mês de descontinuação do medicamento. Após uma administração de suleptanato de metilprednisolona com a duração de 52 semanas em ratos, muitos parâmetros voltaram ao normal após um período de 9 semanas de reversibilidade. As toxicidades detetadas em estudos com doses repetidas são as esperadas após exposição contínua aos esteroides adrenocorticais exógenos.

Carcinogenicidade

Não foram feitos estudos de longo prazo em animais para avaliar a carcinogenicidade, uma vez que a substância ativa é destinada somente para uso a curto prazo, e não foram detetados sinais de efeitos carcinogénicos. Não há nenhuma evidência de carcinogenicidade de corticosteroides.

Mutagenicidade

Não foram obtidas provas sobre mutações genéticas ou cromossómicas, na determinação de danos de mutagenicidade no ADN pela técnica de eluição alcalina nas células V79 do hamster chinês. A metilprednisolona não causou danos cromossómicos na ausência do sistema de ativação hepática.

Toxicidade reprodutiva

Não foram detetados efeitos teratogénicos em camundongos ou ratos em estudos em animais sobre os efeitos embriotóxicos de metilprednisolona na dose diária intraperitoneal de 125 mg/kg/dia para camundongos e 100 mg/kg/dia para ratos. Em ratos, a metilprednisolona foi teratogénica quando administrada doses inferiores a 20 mg/kg/dia por via subcutânea. O aseponato de metilprednisolona foi teratogénico em ratos quando administrado em doses inferiores a 1,0 mg/kg/dia por via subcutânea.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato monossódico di-hidratado
Fosfato de sódio dibásico

Hidróxido de sódio

O frasco de 40 mg também contém glucose.

6.2 Incompatibilidades

Para evitar problemas de compatibilidade com outros medicamentos, Metilprednisolona Hikma deve ser administrada separadamente, só reconstituída/diluída com as soluções descritas na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após reconstituição como recomendado, usar de imediato, eliminar qualquer solução restante. Do ponto de vista microbiológico, o produto deverá ser utilizado de imediato. Se não usado imediatamente, os tempos de armazenamento após reconstituição e as condições antes da sua utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem exceder as 24 horas a 2 – 8°C, a menos que a reconstituição/diluição tenha sido feita em condições assépticas validadas e controladas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro incolor de tipo I com rolha de borracha de bromobutilo tipo I e cápsula de alumínio tipo flip-off.

Embalagens com 1 e 10 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação da solução para injeção (reconstituição):

A solução injetável de Metilprednisolona Hikma deve ser preparada dissolvendo o pó num volume adequado de água para injetáveis, conforme mostrado na tabela abaixo.

Apresentação de Metilprednisolona Hikma:	Quantidade de solvente (WFI):	Concentração final:
40 mg	1.2 ml	40 mg/ml
125 mg	2.1 ml	62.5 mg/ml
250 mg	4 ml	62.5 mg/ml
500 mg	8 ml	62.5 mg/ml
1000 mg	16 ml	62.5 mg/ml

b) Preparação da solução para perfusão

Para a perfusão intravenosa , a solução inicialmente preparada pode ser diluída com dextrose 5% em água para preparações injetáveis, 0,9% cloreto de sódio em água para preparações injetáveis (solução isotónica salina), ou dextrose 5% em solução salina isotónica. De forma a evitar problemas de compatibilidade com outras drogas, a Metilprednisolona deve ser administrada separadamente, apenas nas soluções mencionadas.

Os medicamentos destinados a serem administrados por via parentérica devem ser inspecionados visualmente para a deteção de partículas ou descoloração, antes da administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem
Portugal
portugalgeral@hikma.com

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5599931 – 1 frasco, Pó para solução injetável, 40 mg, frasco para injetáveis de vidro Tipo I
Nº de registo: 5599949 – 10 frascos, Pó para solução injetável, 40 mg, frasco para injetáveis de vidro Tipo I
Nº de registo: 5599956 – 1 frasco, Pó para solução injetável, 125 mg, frasco para injetáveis de vidro Tipo I

Nº de registo: 5599964 – 10 frascos, Pó para solução injetável, 125 mg, frasco para injetáveis de vidro Tipo I

Nº de registo: 5608914 – 1 frasco, Pó para solução injetável, 250 mg, frasco para injetáveis de vidro Tipo I

Nº de registo: 5608922 – 10 frascos, Pó para solução injetável, 250 mg, frasco para injetáveis de vidro Tipo I

Nº de registo: 5599972 – 1 frasco, Pó para solução injetável, 500 mg, frasco para injetáveis de vidro Tipo I

Nº de registo: 5600002 – 10 frascos, Pó para solução injetável, 500 mg, frasco para injetáveis de vidro Tipo I

Nº de registo: 5600010 – 1 frasco, Pó para solução injetável, 1000 mg, frasco para injetáveis de vidro Tipo I

Nº de registo: 5600028 – 10 frascos, Pó para solução injetável, 1000 mg, frasco para injetáveis de vidro Tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 6 de junho de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2019