



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**SOLU-MEDROL<sup>®</sup> Liofilizado para Solución Inyectable 40 mg Con Solvente**  
**SOLU-MEDROL<sup>®</sup> Liofilizado para Solución Inyectable 125 mg Con Solvente**  
**SOLU-MEDROL<sup>®</sup> Liofilizado para Solución Inyectable 500 mg Con Solvente**  
**SOLU-MEDROL<sup>®</sup> Liofilizado para Solución Inyectable 1 g Con Solvente**  
**(Succinato Sódico de Metilprednisolona)**

### **1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO MEDICINAL**

SOLU-MEDROL<sup>®</sup>

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

**Ingrediente activo:** Succinato sódico de metilprednisolona.

Succinato Sódico de Metilprednisolona está disponible para administración IV o IM como sigue:

#### **Frasco Ampolla con Diluyente o Sistema Act-O-Vial.**

SOLU-MEDROL<sup>®</sup> 40mg

Frasco Ampolla de 40 mg o Sistema Act-O-Vial de 40 mg (frasco ampolla de 1 dosis).

SOLU-MEDROL<sup>®</sup> 125mg

Frasco Ampolla de 125 mg o Sistema Act-O-Vial de 125 mg (frasco ampolla de 1 dosis).

SOLU-MEDROL<sup>®</sup> 500mg

Frasco Ampolla de 500 mg o Sistema Act-O-Vial de 500 mg (frasco ampolla de 1 dosis).

SOLU-MEDROL<sup>®</sup> 1g

Frasco Ampolla de 1 g o Sistema Act-O-Vial de 1 g (frasco ampolla de 1 dosis).

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo estéril para inyección

### **4. PARTICULARIDADES CLINICAS**



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

#### 4.1 Indicaciones Terapéuticas

El Succinato Sódico de Metilprednisolona se indica para las siguientes condiciones: para terapia de reemplazo de estados de insuficiencia suprarrenal y como antiinflamatorio e inmunosupresor en desórdenes endocrinos, reumáticos, del colágeno, alérgicos, oftalmológicos, gastrointestinales, respiratorios, reumatológicos y neoplásicos que requieren alcanzar rápidamente un alto nivel plasmático de metilprednisolona:

##### **Desórdenes Endocrinos**<sup>1</sup>

- Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria (junto con mineralocorticoides, cuando sea aplicable.)
- Insuficiencia adrenocortical aguda (puede ser necesario un suplemento de mineralocorticoides)
- Ataque secundario de insuficiencia adrenocortical, o ataque sin respuesta a la terapia convencional en los casos en que se presenta una insuficiencia adrenocortical (cuando la actividad de mineralocorticoides no es adecuada).<sup>1,2</sup>
- Preoperatorio, o en el caso de trauma o enfermedad severa, en pacientes con insuficiencia adrenal conocida o cuando la reserva adrenocortical es dudosa.
- Hiperplasia adrenal congénita.
- Tiroiditis no supurativa.
- Hipercalcemia asociada con cáncer.

**Desórdenes Reumáticos**<sup>1,2</sup> (Como terapia adyuvante de administración a corto plazo en el tratamiento de un episodio agudo o exacerbado)

- Osteoartritis post-traumática.
- Sinovitis de osteoartritis.
- Artritis reumatoídea, incluyendo artritis reumatoídea juvenil.
- Bursitis aguda y subaguda.
- Epicondilitis
- Tenosinovitis aguda no específica.
- Artritis gotosa aguda.
- Artritis psoriática
- Espondilitis anquilosante

**Enfermedades del colágeno y trastornos inmunológicos complejos**<sup>1,2</sup> (Durante una exacerbación o como terapia de mantención en casos seleccionados de:

- Lupus eritematoso sistémico (y nefritis lúpica)
- Carditis reumática aguda.
- Dermatomiositis sistémica (polimiositis)



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

- Poliarteritis nodosa
- Síndrome de Goodpasture.

### **Enfermedades Dermatológicas**<sup>1,2</sup>

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

### **Estados Alérgicos**<sup>1,2</sup> (Control de condiciones alérgicas severas o incapacitantes, intratables en ensayos con tratamiento convencional)

- Asma bronquial
- Dermatitis de contacto
- Dermatitis atópica
- Enfermedades del suero
- Rinitis alérgica estacional o perenne
- Reacciones de hipersensibilidad a drogas
- Reacciones urticariales por transfusión
- Edema laríngeo agudo no infeccioso (Epinefrina es la droga de primera elección).

### **Enfermedades Oftálmicas**<sup>1,2</sup> (Procesos inflamatorios o alérgicos severos agudos y crónicos que afecten al ojo, tales como:

- Herpes zoster oftálmico.
- Iritis, iridociclitis.
- Corioretinitis
- Uveitis posterior difusa y corioiditis.
- Neuritis óptica.
- Oftalmía simpática.
- Inflamación del segmento anterior.
- Conjuntivitis alérgica.
- Úlceras corneales marginales alérgicas.
- Queratitis.

### **Desórdenes Gastrointestinales**<sup>1,2</sup> (Para tratar períodos críticos de la enfermedad)

- Colitis ulcerosa.



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

- Enteritis regional.

### **Desórdenes Respiratorios**<sup>1,2</sup>

- Sarcoidosis sintomática
- Beriliosis.
- Tuberculosis fulminante o diseminada (Cuando se utiliza en forma concomitante con quimioterapia antituberculosa adecuada).
- Síndrome de Loeffler no tratable con otros medios.
- Neumonitis por aspiración
- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*<sup>108</sup> moderada a severa en pacientes con SIDA (Como terapia adyuvante cuando se administra dentro de las primeras 72 horas posteriores al tratamiento antineumocitis inicial).<sup>3,4</sup>
- Exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

### **Desórdenes Hematológicos**<sup>1,2</sup>

- Anemia hemolítica (autoinmune) adquirida.
- Púrpura trombocitopénica idiopática en adultos (Sólo I.V; administración I.M está contraindicada).
- Trombocitopenia secundaria en adultos.
- Eritroblastopenia (Anemia RBC)
- Anemia hipoplásica congénita (eritroide)

### **Enfermedades Neoplásicas**<sup>1,2</sup> (Manejo paliativo)

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

### **Estados Edematosos**<sup>1,2</sup>

- Para inducir diuresis o remisión de proteinuria en el Síndrome Nefrótico sin uremia

### **Sistema Nervioso**

- Exacerbaciones agudas de esclerosis múltiples<sup>20-26</sup>
- Lesión aguda de la Médula Espinal. El tratamiento debe empezar dentro de las 8 horas de producida la lesión.<sup>27,28</sup>

### **Otras Indicaciones**

- Meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente (Cuando se usa concomitantemente con la quimioterapia antituberculosa apropiada).<sup>1,2</sup>



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

- Triquinosis con involucramiento neurológico o miocárdico.<sup>1,2</sup>
- Trasplante de órganos.<sup>29,30</sup>

#### 4.2 Posología y Método de Administración

El Succinato Sódico de Metilprednisolona puede administrarse en forma intravenosa (IV) inyección o perfusión, o por inyección intramuscular (IM). El método preferido para un uso inicial de emergencia es inyección IV. Ver Tabla 1 para las dosificaciones recomendadas. La dosificación puede reducirse en lactantes y niños pero se debe seleccionar basándose, preferentemente, en la severidad de la condición y en la respuesta del paciente más que en la edad o peso del paciente. La dosificación pediátrica no debe ser menor de 0,5 mg/kg cada 24 horas.

**Tabla 1. Dosis recomendadas de succinato sódico de metilprednisolona**

Indicación	Dosis
Terapia adyuvante en condiciones con riesgo de muerte	Administrar 30 mg/kg IV durante un período de al menos 30 minutos. La dosis puede ser repetida cada 4-6 horas durante un período máximo de 48 horas.
Desórdenes reumáticos que no respondan a la terapia estándar (o durante episodios de exacerbación) <sup>53</sup>	Administrar como régimen o como pulsos IV por al menos 30 minutos. El régimen puede ser repetido si no ocurre mejoría en 1 semana después de la terapia o si la condición del paciente lo amerita. 1 g/día por 1-4 días o 1 g/mes por 6 meses
Lupus eritematoso sistémico que no responde a la terapia estándar (o durante episodios de exacerbación) <sup>54,61,62,63</sup>	Administrar 1 g/día por 3 días mediante dosis de perfusión IV durante al menos como 30 minutos. El régimen puede ser repetido si no ocurre mejoría en 1 semana después de la terapia o si la condición del paciente lo amerita.
Esclerosis múltiple que no responde a la terapia estándar (o durante episodios de exacerbación) <sup>64,65,66,67</sup>	Administrar 1 g/día por 3-5 días mediante dosis de perfusión IV durante al menos 30 minutos. El régimen puede ser repetido si no ocurre mejoría en 1 semana después de la terapia o si la condición del paciente lo amerita.
Estados edematosos como glomerulonefritis o nefritis lúpica que no responden a la terapia estándar (o durante episodios de exacerbación)	Administrar como régimen o mediante dosis de perfusión IV durante al menos 30 minutos. El régimen puede ser repetido si no ocurre mejoría en 1 semana después de la terapia o si la condición del paciente lo amerita. 30 mg/kg cada día por 4 días <sup>54</sup> o 1 g/día por 3, 5 o 7 días <sup>55</sup>



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

Lesión aguda a la médula espinal <sup>27,28</sup>	El tratamiento debería instituirse dentro de las primeras 8 horas de la lesión Para pacientes iniciados en tratamiento dentro de las 3 primeras horas de la lesión: Administrar 30 mg/kg como bolo IV en un período de 15 minutos seguido de una pausa de 45 minutos y luego una perfusión IV continua de 5,4 mg/kg/h por 23 horas. Para pacientes iniciados en el tratamiento dentro de 3 a 8 horas de la lesión: Administrar 30 mg/Kg como un bolo IV en un periodo de 15 minutos seguido de una pausa de 45 minutos y luego una perfusión IV continua de 5,4 mg/Kg/h por 47 horas. Debe separarse un sitio IV para la bomba de perfusión.
Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> <sup>108</sup> en pacientes con SIDA <sup>3,4</sup>	La terapia debería comenzar dentro de 72 horas del tratamiento inicial contra <i>Pneumocystis jiroveci</i> <sup>108</sup> . Un posible régimen es administrar 40 mg IV cada 6 a 12 horas con una disminución gradual durante un período máximo de 21 días o hasta el término de la terapia de la Neumonía. Debido al mayor índice de reactivación de TBC en pacientes con SIDA, se debería considerar dar terapia antimicobacteria si el corticosteroide se usa en este grupo de riesgo. Los pacientes deben ser observados por activación de otras infecciones latentes.
Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) <sup>5,6</sup>	Dos regímenes de dosis han sido estudiados: 0,5 mg/kg IV cada 6 horas durante 72 horas, o 125 mg IV cada 6 horas durante 72 horas, cambiar a corticoide oral y disminución poco a poco la dosis. El período de tratamiento total debería ser de al menos 2 semanas.
Como terapia adyuvante en otras indicaciones	La dosis inicial variará de 10 a 500 mg IV dependiendo de la condición clínica. Dosis mayores pueden requerirse para el manejo a corto plazo de condiciones severas, agudas. Las dosis iniciales hasta 250 mg deberían ser administradas IV por un período de al menos 5 minutos mientras que dosis mayores deben ser administradas durante al menos 30 minutos. Dosis posteriores pueden ser administradas IV o IM a intervalos de acuerdo a la respuesta del paciente y a su condición clínica.

Para evitar problemas de compatibilidad y de estabilidad, se recomienda que el Succinato Sódico de Metilprednisolona se administre separadamente de otras drogas siempre que



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

sea posible, como inyección directa IV, a través de una cámara de medicación IV, o como una solución IV “piggy-back” (ver sección **6.6 Instrucciones para su uso y manipulación**).

SOLU MEDROL<sup>®</sup> 500 mg viene con un diluyente que contiene alcohol bencílico (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, Uso en niños).<sup>71,72</sup> La cantidad de alcohol bencílico en SOLU MEDROL<sup>®</sup> 500 mg es de 9 mg por cada frasco ampolla.

#### 4.3 **Contraindicaciones**

Succinato Sódico de Metilprednisolona está contraindicado:

- En pacientes con infecciones fúngicas sistémicas<sup>60</sup>
- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la Metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación.<sup>60</sup> La presentación de Succinato Sódico de Metilprednisolona 40 mg contiene lactosa monohidrato producida a partir de la leche de vaca. Esta presentación está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a la leche de vaca o a sus componentes u otros productos lácteos, ya que pueden contener trazas de ingredientes lácteos.<sup>118, 119</sup>
- Para uso en la administración por vía intratecal<sup>60</sup>
- Para uso en la administración por vía epidural<sup>73</sup>

La administración de vacunas con virus vivos o vacunas con virus vivos atenuados a pacientes que reciben dosis de corticosteroides inmunosupresoras está contraindicada.<sup>60</sup>

#### 4.4 **Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**

##### **Efectos Inmunosupresores /Susceptibilidad Incrementada a Infecciones**

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección, y nuevas infecciones pueden aparecer durante su uso. Esto puede disminuir la resistencia e impedir la localización de la infección cuando se usan los corticosteroides. Las infecciones con cualquier tipo de patógenos, dentro de los que se incluyen virus, bacterias, hongos, protozoos o helmintos, en cualquier parte del cuerpo, pueden estar asociados con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores que afectan la inmunidad celular o humoral, o la función neutrófila. Estas infecciones pueden ser leves, severas e incluso, en algunos casos, fatales. Al incrementar las dosis de corticosteroides, el índice de aparición de complicaciones infecciosas aumenta.<sup>41,60</sup>



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

Las personas bajo efectos de medicamentos que suprimen el sistema inmune tienen más susceptibilidad 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.<sup>60</sup>

La administración de vacunas de gérmenes vivos o vivos atenuados, se encuentra contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresivas de corticosteroides. Las vacunas de gérmenes muertos o inactivos pueden administrarse a pacientes que reciben dosis inmunosupresivas de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede estar disminuida. Los procedimientos de inmunización indicados pueden ser utilizados en los pacientes que reciben dosis no inmunosupresivas de corticosteroides.<sup>60</sup>

El uso de corticoides en la Tuberculosis activa debe restringirse a aquellos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en que el corticosteroide se usa para el manejo de la enfermedad junto con el régimen antituberculosis apropiado.<sup>60</sup>

Si se indican corticosteroides en pacientes con tuberculosis latente o reactividad tuberculínica, es necesario que se realice una observación de cerca ya que puede producirse una reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticosteroides, estos pacientes deben recibir quimioprofilaxis.<sup>60</sup>

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.<sup>60</sup>

El rol de los corticosteroides en el shock séptico ha sido controvertido, los primeros estudios informaron efectos tanto beneficiosos como perjudiciales. Más recientemente, los corticosteroides suplementarios se ha sugerido que son beneficiosos en pacientes con shock séptico establecido que exhiben insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, su uso rutinario en el shock séptico no se recomienda. Una revisión sistemática de un curso corto de corticoides a dosis altas no apoya su uso. Sin embargo, los meta-análisis y una revisión sugieren que los cursos más largos (5-11 días) de dosis bajas de corticosteroides podrían reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con shock séptico dependiente de vasopresores.<sup>74,75,76,77,78</sup>

### **Efectos en Sistema Inmune**

Pueden ocurrir reacciones alérgicas. Debido a que, en casos raros, han ocurrido reacciones en la piel y reacciones anafilácticas/anafilactoides en los pacientes que han recibido terapia con corticosteroides, deben tomarse las medidas preventivas apropiadas antes de la administración, sobre todo cuando el paciente tiene una historia de alergia a alguna droga.<sup>60</sup>





6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

El siguiente párrafo sólo se aplica a SOLU MEDROL<sup>®</sup> 40 mg:

Aquellos pacientes a quienes se administran la presentación de SOLU MEDROL<sup>®</sup> 40 mg durante el tratamiento de afecciones alérgicas agudas y si estos síntomas empeoran o se producen nuevos síntomas alérgicos, se debe tener en cuenta el potencial de reacciones de hipersensibilidad a los ingredientes de leche de vaca (ver sección 4.3 Contraindicaciones). Si fuera apropiado, se debe dejar de administrar SOLU MEDROL<sup>®</sup> 40 mg y la afección del paciente se debe tratar según corresponda. Se debe considerar implementar tratamientos alternativos, incluso administrar formulaciones con corticosteroides sin contenido de ingredientes derivados de la leche de vaca para el tratamiento de alergias agudas, según corresponda.<sup>119</sup>

### **Efectos endocrinos**

En pacientes en terapia con corticosteroides sometidos a estrés inusual, está indicado el aumento de la dosificación de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.<sup>102</sup>

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.<sup>60</sup>

Además, puede ocurrir una insuficiencia adrenal aguda que conduzca a un resultado fatal si se detiene la administración de corticosteroides de manera abrupta.<sup>60</sup>

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

También puede ocurrir un "síndrome de desintoxicación", aparentemente no relacionado con insuficiencia adrenocortical, después de una interrupción abrupta de glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas como: anorexia, náuseas, vómitos, letargo, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso e hipotensión. Estos efectos



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

se deben principalmente al cambio abrupto de la concentración de glucocorticoides y en menor medida a los bajos niveles de corticosteroides.<sup>60</sup>

Debido a que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, se debe evitar la administración de glucocorticoides a pacientes con la enfermedad de Cushing.<sup>60</sup>

Existe un efecto acentuado de los corticosteroides en los pacientes con hipotiroidismo.<sup>60</sup>

### **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.<sup>60</sup>

### **Efectos psiquiátricos**

Pueden producirse enajenaciones 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.<sup>60</sup>

Pueden ocurrir reacciones psiquiátricas adversas potencialmente agudas con esteroides sistémicos. Los síntomas generalmente emergen después de algunos días o semanas de comenzar el 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 de 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.<sup>60</sup>

### **Efectos sobre el sistema nervioso**

Los corticosteroides se deben administrar con extrema precaución a pacientes con trastornos convulsivos.<sup>60</sup>



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

Los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes con miastenia grave.<sup>60</sup> (También consulte la información acerca de miopatía en la sección Efectos musculoesqueléticos)<sup>102</sup>.

Aunque estudios clínicos controlados han mostrado que los corticosteroides son efectivos para acelerar la resolución de exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, no han mostrado que los corticosteroides afecten el resultado final una historia natural de la enfermedad. Los estudios sí muestran que dosis relativamente altas de corticosteroides son necesarias para demostrar un efecto significativo.<sup>102</sup>

Se han informado eventos médicos severos en asociación con las vías de administración intratecal/epidural (ver sección 4.8 Reacciones Adversas).<sup>73</sup>

Ha habido informes de lipomatosis epidural en pacientes que toman corticosteroides, típicamente con uso a largo plazo a dosis altas.<sup>79,80,81,82,83,84,85</sup>

### **Efectos Oculares**

Los corticosteroides deben usarse con precaución en los pacientes con herpes ocular simple por el riesgo de perforación corneal.<sup>60</sup>

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.<sup>60</sup>

Se ha asociado la terapia con corticosteroides con coriorretinopatía serosa central que puede llevar a desprendimiento de retina.<sup>86,87,88,89,90,91</sup>

### **Efectos Cardíacos**

Los efectos adversos de los glucocorticoides en el sistema cardiovascular, como la dislipidemia y la hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados con factores de riesgo cardiovascular existentes a efectos cardiovasculares adicionales, si se usan dosis altas en tratamientos prolongados. Por consiguiente, los corticosteroides se deben emplear juiciosamente en dichos pacientes y se debe prestar especial atención a las modificaciones de riesgo y al monitoreo cardíaco adicional, si fuese necesario. Las dosis bajas y la terapia en días alternos pueden reducir la incidencia de complicaciones en la terapia con corticosteroides.<sup>60</sup>



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

Existen informes de arritmias cardíacas, y/o colapso circulatorio, y/o paro cardíaco posterior a la administración rápida de altas dosis intravenosas de Succinato Sódico de Metilprednisolona (más de 0,5 g administrados en un período de menos de 10 minutos). Se ha reportado bradicardia durante o después de la administración de una alta dosis de Succinato Sódico de Metilprednisolona, y puede estar no relacionado a la velocidad o duración de perfusión.<sup>60</sup>

En casos de insuficiencia cardíaca congestiva, los corticosteroides sistémicos deben administrarse con precaución y solo si es estrictamente necesario.<sup>60</sup>

### **Efectos vasculares**

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.<sup>110</sup> Los esteroides se deben administrar con extrema precaución a pacientes con hipertensión.<sup>60</sup>

### **Efectos Gastrointestinales**

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.<sup>60</sup> 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.<sup>60</sup> La terapia con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales, como perforación, obstrucción o pancreatitis.<sup>114</sup> En combinación con AINEs, aumenta el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales.<sup>92, 93</sup> Los corticosteroides deben usarse con precaución en la colitis ulcerativa no específica, si hay probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, o úlcera péptica activa o latente.<sup>60</sup>

### **Efectos hepatobiliares**

Lesiones hepáticas inducidas por drogas tales como hepatitis aguda pueden resultar de metilprednisolona pulsada IV de forma cíclica (generalmente en dosis de 1 g / día). El tiempo hasta la aparición de la hepatitis aguda puede ser varias semanas o más. La resolución del evento adverso se ha observado después de la interrupción del tratamiento.<sup>112</sup>



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

### **Efectos Músculo-Esqueléticos**

Se ha reportado miopatía aguda con el uso de dosis altas de corticosteroides, que ocurren más a menudo en los pacientes con desórdenes de transmisión neuromuscular (ej, miastenia gravis), o en pacientes que reciben terapia concomitante con anticolinérgicos, como drogas de bloqueo neuromuscular (ej, pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada y puede comprometer a los músculos oculares y respiratorios, y puede producir cuadriparesia. Pueden ocurrir elevaciones de creatinquinasa. La mejoría clínica o recuperación posterior a la cesación de corticosteroide puede demorar semanas e incluso años.<sup>60</sup>

La osteoporosis es habitual, pero con poca frecuencia se reconocen efectos adversos relacionados con el consumo de altas dosis de glucocorticoides a largo plazo.<sup>60</sup>

### **Trastornos renales y urinarios**

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.<sup>120</sup>

Los corticosteroides se deben administrar con extrema precaución en pacientes con insuficiencia renal.<sup>60</sup>

### **Investigaciones**

Las dosis promedio y grandes de hidrocortisona o cortisona pueden causar la elevación de la presión arterial, 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.<sup>70</sup> Puede ser necesaria una restricción de la sal en la dieta y un suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.<sup>60</sup>

### **Lesiones, intoxicación y complicaciones en el procedimiento**

Los corticosteroides sistémicos no están indicados y por lo tanto no deben ser utilizados para tratar lesiones cerebrales traumáticas.<sup>111</sup> Un estudio multicéntrico reveló un aumento de la mortalidad a las 2 semanas, y 6 meses, posteriores a la lesión en pacientes a quienes se les administró succinato sódico de metilprednisolona en comparación con el placebo. No se ha establecido una asociación causal con el succinato sódico de metilprednisolona.<sup>57,58,60,111</sup>



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

### **Otros**

Dado 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 en cada caso individual, se debe decidir tanto la dosis y la duración del tratamiento como si se debe usar una terapia diaria o intermitente.<sup>60</sup>

Se debe administrar la dosis de corticosteroides más baja posible para controlar la enfermedad en tratamiento y, cuando sea posible, reducir la dosis de forma gradual.<sup>60</sup>

La aspirina y los agentes antiinflamatorios no esteroides deben utilizarse con precaución en conjunto con corticosteroides.<sup>60</sup>

Crisis de feocromocitoma, potencialmente mortales, han sido informadas siguiendo a una administración sistémica de corticosteroides. Los corticosteroides sólo debiesen ser administrados en pacientes con feocromocitoma sospechado o identificado luego de una adecuada evaluación del riesgo/beneficio.<sup>103</sup>

### **Uso en niños**

El solvente de SOLU MEDROL<sup>®</sup> 500 mg contiene alcohol bencílico.

El alcohol bencílico ha sido asociado con efectos adversos severos, incluyendo el “Síndrome de Gasping” y muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis terapéuticas de este producto entregan cantidades de alcohol bencílico que son sustancialmente más bajas que aquellas informadas en asociación con el “Síndrome de Gasping”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual puede ocurrir la toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y de los riñones para desintoxicar el compuesto químico. Los bebés prematuros y los lactantes de bajo peso al nacer, pueden tener una mayor probabilidad de desarrollar toxicidad.

Se debe observar cuidadosamente el crecimiento y el desarrollo de infantes y niños que reciben terapia prolongada con corticosteroides. 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.<sup>60</sup>



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

Los infantes y niños que reciben una terapia prolongada con corticosteroides se encuentran en riesgo especial de aumento de la presión intracraneal.<sup>60</sup>

Las altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños.<sup>60</sup>

#### **4.5 Interacción con Otros Productos Medicinales 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. Esta cataliza 6 $\beta$ -hidroxilación de esteroides, el paso metabólico de fase I esencial para los corticosteroides endógenos y sintéticos. Muchos otros compuestos son también sustratos de CYP3A4, algunos de los cuales (así como otros medicamentos) han demostrado alterar el metabolismo de los glucocorticosteroides por inducción (aumento) o inhibición de la enzima CYP3A4.

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

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

**SUSTRATOS de CYP3A4** - En presencia de otro sustrato de CYP3A4, podría verse afectada<sup>102</sup> la depuración hepática de metilprednisolona, lo que hace necesarios ajustes correspondientes de la dosis. Es posible que los eventos adversos asociados a la utilización del medicamento solo ocurran con mayor probabilidad que con la coadministración.

**EFFECTOS NO MEDIADOS POR CYP3A4:** Otras interacciones y efectos que pueden ocurrir con metilprednisolona se describen en la Tabla 2 a continuación.

La Tabla 2 proporciona una lista y descripciones de las interacciones medicamentosas o los efectos más comunes y/o clínicamente importantes con metilprednisolona.



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

**Tabla 2. Interacciones/efectos medicamentosos o de otras sustancias importantes con respecto a metilprednisolona**

<b>Clase o tipo de medicamento MEDICAMENTO o SUSTANCIA</b>	<b>Interacción/efecto</b>
Antibacterial - ISONIAZIDA	INHIBIDOR CYP3A4. Además, existe efecto potencial de la metilprednisolona para aumentar <sup>102</sup> el índice de acetilación y en la depuración 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 de bloqueo 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 los efectos de las anticolinesterasas en miastenia gravis. <sup>94,95,96,97</sup>
Antidiabéticos	Dado que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en sangre, se pueden requerir ajustes de dosis de los agentes antidiabéticos.
Antiemético - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DE CYP3A4
Antifúngico - ITRACONAZOL	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DE CYP3A4





6423/28032018  
 6422/28032018  
 6424/28032018  
 6421/28032018

Clase o tipo de medicamento MEDICAMENTO o SUSTANCIA	Interacción/efecto
-KETOCONAZOL	
Antivirales - INHIBIDORES DE PROTEASA DEL VIH	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) 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 los inhibidores de la proteasa VIH, lo que da como resultado una reducción en las concentraciones en plasma. <sup>98,99</sup>
Inhibidores de la aromatasa -AMINOGLUTETIMIDA	La supresión adrenal inducida por la aminoglutetimida puede exacerbar <sup>102</sup> los cambios endocrinos causados por el tratamiento prolongado con glucocorticoides.
Bloqueador de los canales de calcio - DILTIAZEM	INHIBIDOR (y SUSTRATO) DE CYP3A4
Anticonceptivos (orales) - ETINILESTRADIOL/ NORETINDRONA	INHIBIDOR (y SUSTRATO) DE CYP3A4
- JUGO DE POMELO	INHIBIDOR DE CYP3A4
Inmunosupresor - CICLOSPORINA	INHIBIDOR (y SUSTRATO) 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, puedan ocurrir más probablemente en la coadministración. 2) Se han informado convulsiones con el uso simultáneo de metilprednisolona y ciclosporina.
Inmunosupresor - CICLOFOSFAMIDA - TACROLIMUS	SUSTRATOS DE CYP3A4
Macrólido antibacteriano - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	INHIBIDORES (y SUSTRATOS) DE CYP3A4
Macrólido antibacteriano - TROLEANDOMICINA	INHIBIDOR DE CYP3A4
Medicamentos antiinflamatorios no esteroidales (AINE) - ASPIRINA en dosis altas (ácido acetilsalicílico)	1) Puede existir una mayor incidencia de hemorragia y ulceración gastrointestinal cuando los corticosteroides se suministran con AINE. 2) La metilprednisolona puede aumentar la depuración de la



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

<b>Clase o tipo de medicamento MEDICAMENTO o SUSTANCIA</b>	<b>Interacción/efecto</b>
	aspirina en altas dosis, lo que puede llevar a una disminución en los niveles séricos del salicilato. La discontinuación de metilprednisolona puede llevar a un aumento en los niveles séricos del salicilato, lo que puede causar un aumento en el riesgo de toxicidad por salicilato. <sup>102</sup>
Agentes reductores del potasio	Cuando los corticosteroides se administran en concomitancia con agentes reductores del potasio (es decir, diuréticos), <sup>102</sup> se debe observar a los pacientes atentamente para detectar si hay desarrollo de hipopotasemia. También existe un alto riesgo de hipopotasemia con el uso simultáneo de corticosteroides con anfotericina B, xantenos o agonistas beta2.

#### Incompatibilidades

A fin de evitar problemas de compatibilidad y estabilidad, se recomienda que el succinato sódico de metilprednisolona se administre separadamente de otros compuestos administrados por la ruta IV. Los medicamentos que son físicamente incompatibles en solución con succinato sódico de metilprednisolona incluyen pero no se limitan a: alopurinol sódico, clorhidrato de doxapram, tigeciclina, clorhidrato de diltiazem, gluconato de calcio, bromuro de vecuronio, bromuro de rocuronio, besilato de cisatracurio, glicopirrolato, propofol.<sup>60</sup> (Ver la Sección 6.2 para obtener información adicional).

## 4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

### Fertilidad

En estudios con animales, los corticosteroides han demostrado deteriorar la fertilidad (ver sección 5.3 Datos preclínicos de seguridad).<sup>109</sup>

### Embarazo

Algunos estudios en animales han demostrado que los corticosteroides, cuando se administraron a la madre en dosis altas, pueden causar malformaciones fetales. Sin embargo, los corticosteroides no parecen causar anomalías congénitas cuando es dado a mujeres embarazadas<sup>42,43,44,60</sup>. Como no se han realizado estudios adecuados de reproducción en humanos con succinato sódico de 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.<sup>114</sup>

Algunos corticosteroides cruzan rápidamente la placenta.<sup>60</sup> En un estudio retrospectivo,



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

se descubrió un aumento en la incidencia de bajo peso al nacer en bebés de mujeres que recibieron corticosteroides.<sup>44,60</sup> 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.<sup>116</sup> Los lactantes nacidos de madres que han recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo<sup>45,46,60</sup> deben observarse y evaluarse cuidadosamente signos de insuficiencia suprarrenal, aunque la insuficiencia suprarrenal neonatal parece ser rara en lactantes expuestos a corticosteroides en el útero.<sup>45,46,60,102</sup>

No hay ningún efecto conocido de los corticosteroides sobre el trabajo de parto y el parto.<sup>60</sup>

Se han observado cataratas en bebés cuyas madres fueron tratadas con corticosteroides a largo plazo durante el embarazo.<sup>60</sup>

El alcohol bencílico puede atravesar la placenta (ver sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso).

### **Lactancia**

Los corticosteroides, se excretan por la leche materna.<sup>60</sup>

Los corticosteroides en la leche materna pueden suprimir el crecimiento e interferir con la producción endógena de glucocorticoides 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.<sup>114</sup>

El uso de esta droga durante el embarazo, en madres lactantes, o en mujeres de edad fértil requiere la evaluación de los beneficios sobre el potencial riesgo para la madre, embrión o feto.<sup>60</sup>

### **4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Manejar Maquinaria**

El efecto de corticoides sobre la habilidad de manejar y usar máquinas no ha sido evaluado sistemáticamente.<sup>60</sup> Las reacciones secundarias y adversas, tales como mareos, vértigo, alteraciones visuales y fatiga, son posibles después del tratamiento con corticosteroides. Si los pacientes se vieran afectados, no deberían conducir u operar maquinarias.<sup>60</sup>

### **4.8 Reacciones Adversas<sup>60</sup>**

Se han informado las siguientes reacciones adversas con las siguientes vías de administración contraindicadas: Intratecal/Epidural: Aracnoiditis, trastorno gastrointestinal funcional/disfunción de la vejiga, cefalea, meningitis, paraparesia/paraplejia, convulsiones, perturbación sensorial<sup>102</sup>.



6423/28032018  
 6422/28032018  
 6424/28032018  
 6421/28032018

114

**Reacciones adversas al medicamento (RAM) y frecuencias numéricas dentro de cada clase de órganos o sistemas.<sup>117</sup>**

Clase de órganos o sistemas	Termino de RAM	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones	Infección oportunista	No se conoce
	Infección	No se conoce
	Peritonitis <sup>#,114</sup>	No se conoce
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Leucocitosis <sup>106,107</sup>	No se conoce
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad a medicamentos <sup>114</sup>	No se conoce
	Reacción anafiláctica <sup>114</sup>	No se conoce
	Reacción anafilactoide <sup>114</sup>	No se conoce
Trastornos endocrinos	Cushingoide	No se conoce
	Hipopituitarismo	No se conoce
	Síndrome de retirada de esteroides	No se conoce
Trastornos del metabolismo y la alimentación	Acidosis metabólica <sup>114</sup>	No se conoce
	Retención de sodio	No se conoce
	Retención de líquidos	No se conoce
	Alcalosis hipopotasémica	No se conoce
	Dislipidemia	No se conoce
	Disminución de la tolerancia a la glucosa	No se conoce
	Aumento de los requerimientos de insulina (o agentes hipoglucemiantes orales en diabéticos)	No se conoce
	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, dependencia al medicamento, ideación suicida)	No se conoce
	Trastornos psicóticos (incluyendo manías, delirios, alucinaciones)	No se conoce



6423/28032018  
 6422/28032018  
 6424/28032018  
 6421/28032018

Clase de órganos o sistemas	Termino de RAM	Frecuencia (%)
	y esquizofrenia)	
	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 <sup>117</sup>	No se conoce
	Amnesia	No se conoce
	Trastornos cognitivos	No se conoce
	Mareos	No se conoce
	Dolor de cabeza	No se conoce
	Coriorretinopatía <sup>117</sup>	No se conoce
Trastornos oculares	Cataratas	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
	Arritmia	No se conoce
Trastornos vasculares	Trombosis <sup>110</sup>	No se conoce
	Hipertensión	No se conoce
	Hipotensión	No se conoce
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Embolia pulmonar <sup>110</sup>	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



6423/28032018  
 6422/28032018  
 6424/28032018  
 6421/28032018

Clase de órganos o sistemas	Termino de RAM	Frecuencia (%)
	Dolor abdominal	No se conoce
	Diarrea	No se conoce
	Dispepsia	No se conoce
	Nauseas	No se conoce
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis <sup>r,112</sup>	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
	Estrías cutáneas	No se conoce
	Erupción	No se conoce
	Prurito	No se conoce
	Urticaria	No se conoce
	Acné	No se conoce
	Hipopigmentación de la piel	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 <sup>114</sup>	No se conoce
	Fatiga	No se conoce
	Malestar	No se conoce
	Reacción en el punto de administración	No se conoce
Pruebas complementarias	Aumento de la presión intraocular	No se conoce
	Disminución de la tolerancia a los carbohidratos	No se conoce
	Disminución del potasio en sangre	No se conoce



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

Clase de órganos o sistemas	Termino de RAM	Frecuencia (%)
	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 <sup>114</sup>	No se conoce
	Supresión de reacciones a pruebas cutáneas <sup>*,114</sup>	No se conoce
Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Fractura de compresión vertebral	No se conoce
	Rotura de tendones	No se conoce
Se han reportado las siguientes reacciones adversas con las siguientes vías contraindicadas de administración: Intratecal/Epidural: aracnoiditis, trastorno gastrointestinal funcional/disfunción de la vejiga, dolor de cabeza, meningitis, paraparesia/paraplejia, convulsiones, perturbación sensorial. Se desconoce la frecuencia de estas reacciones adversas. <sup>102,114,117</sup>		
* No es un término preferido de MedDRA		
† Hepatitis se ha reportado Con la administración IV (Ver sección 4.4. Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso)		
# 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). <sup>114</sup>		

## 4.9 Sobredosis

No existe ningún síndrome clínico de sobredosis aguda con corticoides. 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 dializable. <sup>60</sup>

## 5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

### 5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Metilprednisolona es un potente esteroide antiinflamatorio con más potencia que la prednisolona y menos tendencia que prednisolona para inducir retención de sodio y



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

agua.<sup>60</sup>

Succinato Sódico de Metilprednisolona tiene la misma acción metabólica y antiinflamatoria que la metilprednisolona. Cuando son dadas parenteralmente y en cantidades equimolares las dos composiciones son equivalentes en actividad biológica. La potencia relativa de Succinato Sódico de Metilprednisolona e Succinato Sódico de Hidrocortisona cuando es indicado para la depresión del conteo de eosinófilos, seguido de administración IV, es de por lo menos 4 a 1. Esto es un buen acuerdo con la potencia oral relativa de metilprednisolona e hidrocortisona.<sup>60</sup>

## 5.2 Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética de la metilprednisolona es lineal, independientemente de la vía de administración.<sup>60</sup>

### Absorción:

Después de 40 mg de dosis intramuscular de Succinato Sódico de Metilprednisolona fueron administrados a 14 Voluntarios Hombres Adultos Sanos, la concentración promedio del pico fue de 454 ng/ml alcanzado en una hora. En 12 horas, la concentración plasmática de Metilprednisolona declinó a 31.9 ng/ml. La metilprednisolona no fue detectada 18 horas después de la dosificación. Basado en el área bajo la curva de Tiempo vs. Concentración, una indicación del total de droga absorbida de Succinato Sódico de metilprednisolona intramuscular fue encontrada equivalente a la misma dosis administrada intravenosamente.<sup>56</sup>

Resultados de un estudio demostraron que el Ester de Succinato Sódico de Metilprednisolona es rápida y extensamente convertido a la mitad del activo de Metilprednisolona después de todas las vías de administración. El grado de absorción de Metilprednisolona libre después de la administración IV e IM fue encontrado equivalente y fue significativamente más grande la cantidad de Ester de Hemisuccinato que alcanzó la circulación general después de la administración IV. Parece ser que el éster de hemisuccinato es convertido en el tejido después de una inyección IM con la subsecuente absorción como metilprednisolona libre.<sup>56</sup>

### Distribución:

La metilprednisolona se distribuye ampliamente en los tejidos, cruza las barreras sangrocerebro, y se excreta en la leche materna. Su volumen de distribución aparente es de aproximadamente 1,4 l/kg.<sup>100</sup> La unión de las proteínas plasmáticas de metilprednisolona en seres humanos es del 77 % aproximadamente.<sup>60</sup>





6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

### **Metabolismo:**

En seres humanos, la metilprednisolona se metaboliza a metabolitos inactivos en el hígado; los más importantes son 20 $\alpha$ -hidroximetilprednisolona y 20 $\beta$ -hidroximetilprednisolona.<sup>60</sup>

El metabolismo en el hígado ocurre 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 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).<sup>60</sup>

Metilprednisolona, al igual que muchos sustratos del CYP3A4, también puede ser un sustrato para el cassette de fijación a ATP (ABC), proteína de transporte glucoproteína p, que influye en la distribución de tejidos y las interacciones con otros medicamentos.<sup>98, 101</sup>

### **Eliminación:**

La vida media de eliminación para el total de metilprednisolona se encuentra en el rango de 1,8 a 5,2 horas. Su volumen de distribución aparente es de aproximadamente 1,4 ml/kg y su eliminación total es de aproximadamente 5 a 6 ml/min/kg.<sup>60</sup>

## **5.3 Datos de seguridad preclínica<sup>60</sup>**

Según estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida, no se identificaron riesgos inesperados. Las toxicidades observadas en los estudios con dosis repetidas son las que se esperaba que ocurrieran con la exposición continuada a esteroides adrenocorticoideos exógenos.

### **Carcinogénesis:**

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<sup>2</sup>.<sup>113</sup>

### **Mutagénesis:**

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  $\mu$ g/placa, o en un ensayo de mutación genética en células de mamíferos en el que se usaron células ováricas de hámster chino a



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

entre 2000 y 10.000  $\mu\text{g/mL}$ . El suleptanato de metilprednisolona no indujo una síntesis de ADN no programada en los hepatocitos de rata primarios a entre 5 y 1.000  $\mu\text{g/mL}$ . 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  $\mu\text{g/placa}$ . 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  $\mu\text{g/mL}$ , la concentración máxima evaluada.<sup>113</sup>

#### **Toxicidad reproductiva:**

Los corticosteroides han demostrado reducir la fertilidad cuando se administran a ratas.<sup>109</sup> Se administró corticosterona a ratas macho en dosis de 0,10 y 25 mg/kg/día mediante inyección subcutánea una vez al día durante 6 semanas, y se las apareó con hembras no tratadas. La dosis elevada se redujo a 20 mg/kg/día después del Día 15. Se observó una disminución en los tapones copulatorios, que puede haber sido secundaria a la reducción del peso de los órganos accesorios. Se redujo la cantidad de implantes y de fetos vivos.<sup>113</sup>

Los corticosteroides han mostrado ser teratogénicos en muchas especies cuando se administran a dosis equivalentes a la dosis humana. En estudios de reproducción animal, los glucocorticoides tales como metilprednisolona han mostrado aumentar la incidencia de malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas), la letalidad embriofetal (p. ej., aumento en las resorciones) y retardo en el crecimiento intrauterino.<sup>102,113</sup>

## **6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### **SOLU MEDROL® 40 mg**

Fosfato de sodio monobásico anhidro, fosfato de sodio dibásico anhidro, lactosa, hidróxido de sodio, c.s.

**Solvente:** Agua para inyección, c.s

#### **SOLU MEDROL® 125 mg**

Fosfato de sodio monobásico anhidro, fosfato de sodio dibásico anhidro, hidróxido de sodio, c.s.

**Solvente:** Agua para inyección, c.s

#### **SOLU MEDROL® 500 mg**



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

Fosfato de sodio monobásico anhidro, fosfato de sodio dibásico anhidro, hidróxido de sodio c.s.

**Solvente:** Alcohol bencílico, agua para inyectables, c.s.

### **SOLU MEDROL® 1 g**

Fosfato de sodio monobásico anhidro, fosfato de sodio dibásico anhidro, hidróxido de sodio, c.s.

**Solvente:** Agua para inyección, c.s

## **6.2 Incompatibilidades**

La compatibilidad y estabilidad de soluciones IV de Succinato Sódico de Metilprednisolona con otros medicamentos en mezclas IV depende del pH de la mezcla, concentración, tiempo, temperatura y de la capacidad de la Metilprednisolona de disolverse. De este modo, para evitar problemas de compatibilidad y estabilidad, siempre que sea posible, debe administrarse separadamente de otras drogas y como una perfusión IV, por medio de una cámara de medicación IV ó como una solución IV “piggy-back” (Ver la Sección 4.5 para obtener información adicional).

## **6.3 Período de Eficacia**

SOLU-MEDROL® 40mg

*Producto sin reconstituir:* 24 meses

SOLU-MEDROL® 125mg

*Producto sin reconstituir:* 24 meses

SOLU-MEDROL® 500mg

*Producto sin reconstituir:* 48 meses

SOLU-MEDROL® 1g

*Producto sin reconstituir:* 24 meses

*Producto reconstituido:* 48 horas a no más de 25° C

## **6.4 Precauciones Especiales para su Almacenamiento**

Almacenar a no más de 25° C

## **6.5 Naturaleza y Contenido de los Recipientes**



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

### SOLU-MEDROL® 40mg

Estuche de cartulina impresa que contiene:

Sistema Act-O-Vial de 40mg (frasco ampolla de 1 dosis, constituido por dos compartimentos, el superior contiene el solvente y el inferior contiene polvo estéril)

### SOLU-MEDROL® 125mg

Estuche de cartulina impresa que contiene:

Sistema Act-O-Vial de 125 mg (frasco ampolla de 1 dosis, constituido por dos compartimentos, el superior contiene agua libre de conservantes y el inferior contiene polvo fino estéril) ó

Estuche de cartulina impresa que contiene:

Frasco ampolla de vidrio tipo I, etiquetado, que contiene 125 mg de polvo estéril y ampolla de vidrio tipo I, rotulada que contiene agua para inyección.

### SOLU-MEDROL® 500mg

Estuche de cartulina impresa que contiene:

Sistema Act-O-Vial de 500 mg (frasco ampolla de 1 dosis constituido por dos compartimentos, el superior contiene solvente y el compartimento inferior contiene polvo fino estéril) ó

Estuche de cartulina impresa que contiene:

Frasco ampolla de vidrio tipo I, etiquetado, que contiene 500 mg de polvo estéril y ampolla de vidrio tipo I, rotulada que contiene solvente.

### SOLU-MEDROL® 1g

Estuche de cartulina impresa que contiene:

Sistema Act-O-Vial de 1 g (frasco ampolla de 1 dosis, constituido por dos compartimentos: el superior contiene agua estéril y el inferior contiene polvo fino estéril) ó

Estuche de cartulina impresa que contiene:

Frasco ampolla de vidrio tipo I, etiquetado, que contiene 1 g de polvo estéril y frasco ampolla de vidrio tipo I, rotulada que contiene agua estéril para inyección.

## **6.6 Instrucciones para su Uso y Manipulación**

Para preparar soluciones para perfusión intravenosa, primero reconstituir Succinato Sódico de Metilprednisolona directamente en el frasco ampolla. La terapia puede ser



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

iniciada administrando Succinato Sódico de Metilprednisolona intravenosamente durante un período de por lo menos 5 minutos (Ejemplo: Dosis por sobre 250 mg) a por lo menos 30 minutos (Ejemplo: Dosis de 250 mg ó más). Dosis siguientes pueden ser retiradas y administradas similarmente. Si se desea la medicación puede ser administrada en soluciones diluidas mediante mezcla del producto reconstituido con Dextrosa en agua al 5%, sal normal, Dextrosa al 5% en 0,45% ó 0,9% de Cloruro de Sodio, las soluciones resultantes son física y químicamente estables por 48 horas.

### **Instrucciones Para Usar el Sistema Act-O-Vial**

1. Presione el activador plástico para forzar el diluyente al compartimento inferior.
2. Suavemente agite para efectuar la disolución.
3. Quite la tapa plástica que cubre el centro de la tapa émbolo.
4. Esterilizar la parte superior del tapón con un germicida adecuado.

Nota: Los pasos 1-4 deben completarse antes de continuar.

5. Insertar la aguja a través del centro del tapón hasta que la extremidad sea apenas visible.
6. Invierta el frasco – ampolla y retire la dosis.

Los productos parenterales se deben examinar visualmente de material particulado y decoloración antes de la administración siempre que la solución y el envase permitan.

### **Documento Referencia utilizado para la actualización CDS Versión 17.0**

**Para mayor información, se puede contactar con:**

**Pfizer Chile S.A.**

**Depto. Médico.**

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

**Teléfono: 2-22412035**



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

## REFERENCIAS

1. Food and Drug Administration Approved, USA.
2. Azarnoff DL. *Steroid Therapy*, Philadelphia: WB Saunders Co.; 1975.
3. Anon. Special Report, Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis pneumonia* in the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institutes of Health – University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis Pneumonia*. *N Engl J Med*. 1990;323:1500-1504.
4. Bozzette SA. The use of corticosteroids in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Infect Dis*. 1990;162:1365-1369.
5. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, *et al*. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1941-1947.
6. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med*. 1980;92:753-758.
7. Metz CA, *et al*. SOLU-MEDROL Sterile Powder as palliative therapy for terminal cancer patients. The Upjohn Company Technical Report No. 9154/88/002. March 28, 1988.
8. Hearron AE, *et al*. Comparison of SOLU-MEDROL and placebo in improvement of the quality of life in pre-terminal cancer patients. The Upjohn Company Technical Report No. 7800/82/9154/023. August 27, 1982.
9. Anderson EL. SOLU-MEDROL in very advanced cancer (5 European countries; 13 investigators). The Upjohn Company Technical Report No. 9161/88/8161/004. February 5, 1988.
10. Wolf J, *et al*. Nitrogen mustard and the steroid hormones in the treatment of inoperable bronchogenic carcinoma. *Am J of Med*. 1960;Dec:108-116.
11. Priestman TJ, Baum M. Evaluation of quality of life in patients receiving treatment for advanced breast cancer. *Lancet*. 1976;1:899-900.
12. Hall TC, *et al*. High-dose corticoid therapy in Hodgkin's disease and other lymphomas. *Ann Intern Med*. 1967;66:1144-1153.



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

13. Bruera E, *et al.* Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: A prospective randomized double-blind study. *Cancer Treatment Reports*. 1985;69:751-754.
14. Willox JC, *et al.* Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *Br Med J*. 1985;229:57-59.
15. Moertel CG, *et al.* Corticosteroid therapy of pre-terminal gastrointestinal cancer. *Cancer*. 1974;33:1607-1609.
16. Lowenthal RM, Jestrinski KW. Corticosteroid drugs: Their role in oncological practice. *Med J Australia*. 1986;144:81-85.
17. Stubbs DF. Effect of high-dose glucocorticoids on severe closed head injury. The Upjohn Company Technical Report No. 7700/81/9124/031. October 30, 1981.
18. Stubbs DF, Harris WR. High dose SOLU-MEDROL in the treatment of moderate head injury. The Upjohn Company Technical Report 9154/88/001. June 1, 1988.
19. Stubbs DF, Freeman BE. Multinational controlled trial of high-dose methylprednisolone (SOLU-MEDROL Sterile Solution) in the treatment of cerebral tumors. The Upjohn Company Technical Report 9154/88/010. December 30, 1988.
20. Compston A. Methylprednisolone and multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988;45:669-670.
21. Troiano R, Cook SD, Dowling PC. Steroid therapy in multiple sclerosis: Point of view. *Arch Neurol*. 1987;44:803-807.
22. Millilgan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of highdose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50:511-516.
23. Nuwer MR, Packwood JW, Myers LW, *et al.* Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drug study. *Neurology*. 1987;37:1754-1761.
24. Ellison GW, Myers LW, Mickey MR, *et al.* A placebo-controlled, randomized double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology*. 1989;39:1018-1026.
25. Thompson AJ, Dennard C, Swash M, *et al.* Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH on the treatment of acute relapse in MS. *Neurology*. 1989;39:969-971.
26. Trotter JL, Garvey WF. Prolonged effects of large-dose methylprednisolone infusion in multiple sclerosis. *Neurology*. 1980;30:702-708.



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

27. Bracken MB, *et al.* Administration of Methylprednisolone for 24 or 48 Hours or Trilazad Mesylate for 48 Hours in the Treatment of Acute Spinal Cord Injury. *JAMA*. 1997;277:1597-1604.
28. Bracken MB, *et al.* Methylprednisolone or Trilazad Mesylate Administration after Acute Spinal Cord Injury: 1-Year Follow Up. *J Neurosurg*. 1998; 89:699-706
29. NDA supplement for SOLU-MEDROL in organ transplantation. The Upjohn Company. June 28, 1973.
30. Cowley RA, Trump BE, eds. *Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischemia*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1982.
31. Aapro M. Controlling emesis related to cancer therapy. *Eur J Cancer*. 1991;27:356-361.
32. Chiara S, Campora E, Lionetto R, *et al.* Methylprednisolone for control of CMF-induced emesis. *Am J Clin Oncol*. 1987;10:264-267.
33. Lee BJ. Methylprednisolone as an antiemetic [Letter]. *New Engl J Med*. 1981;304:486.
34. Pieters RC, Vermprlem JB, Gall HE, *et al.* A double-blind randomized crossover study to compare the antiemetic efficacy of 250 mg with 500 mg methylprednisolone succinate (Solu-Medrol) as a single intravenous dose in patients treated with noncisplatin chemotherapy. *Oncology*. 1993;50:316-322.
35. Chevallier B, Marty M, Paillarse JM, *et al.* Methylprednisolone enhances the efficacy of ondansetron in acute and delayed cisplatin-induced emesis over at least three cycles. *Br J Cancer*. 1994;70:1171-1175.
36. Tsavaris N, Mylonakis N, Bacoyiannis C, *et al.* Comparison of ondansetron versus ondansetron plus methylprednisolone as antiemetic prophylaxis during cisplatin-containing chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 1994;9:254-258.
37. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, *et al.* The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 1984;311:1137-1143.
38. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, *et al.* A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 1987;317:653-658.
39. Anon. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med*. 1987;317:659-665.
40. Fekety R. Infections associated with corticosteroids and immunosuppressive therapy. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992:1050-1051.





6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

41. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticoids. *Rev Infect Dis.* 1989;11(6):954-963.
42. Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut.* 1980;21:469-474.
43. Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI, *et al.* Pregnancy in inflammatory bowel disease: Effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology.* 1981;80:72-76.
44. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, *et al.* Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science.* 1978;202:436-438.
45. Rolf BB. Corticosteroids and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;95:339-344.
46. Yackel DB, Kempers RD, McConahey WM. Adrenocorticosteroid therapy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;96:985-989.
47. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Fauci AS, *et al.*, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 1998:1356-1357.
48. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol.* 2000;16:505-511.
49. Baethge BA, Lidsky MD. Intractable hiccups associated with high-dose intravenous methylprednisolone therapy. *Ann Intern Med.* 1986;104:58-59.
50. Bagheri H, Cismondo S, Montastruc JL. Drug-induced hiccup: A review of the France pharmacologic vigilance database. *Therapie.* 1999;54(1):35-39 (French).
51. Fost DA, Leung DYM, Martin RJ, *et al.* Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of clarithromycin therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:1031-1035.
52. Varis T, Backman JT, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Diltiazem and mibefradil increase the plasma concentrations and greatly enhance the adrenal-suppressant effect of oral methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67:215-221.
53. Leibling MR, Lieb E, McLaughlin K, *et al.* Pulse methylprednisolone in rheumatoid arthritis. *Ann Int Med.* 1981;94:21-26.
54. Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, *et al.* High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1981;70:817-824.
55. O'Neill WM, Etheridge WB, Bloomer HA. High-dose corticosteroids. Their use in treating idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Arch Intern Med.* 1979;139:514-518.



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

56. Antal EJ, *et al.* Influence of Route of Administration on the Pharmacokinetics of Methylprednisolone. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.* 1983;11:561-576.
57. 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.
58. Sauerland S, Maegele M. A CRASH landing in severe head injury. *The Lancet* 2004; 364: 1291-1292.
59. Varis T, Kaukonen KM, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Plasma concentrations and effects of oral methylprednisolone are considerably increased by itraconazole. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1998; 64: 368-8.
60. Pfizer Inc. Methylprednisolone Sodium Succinate October 2011 Clinical Overview to Support Core Data Sheet Revisions. October 2011.
61. Danowski A, Magder L, Petri M. Flares in lupus: Outcome Assessment Trial (FLOAT), a comparison between oral methylprednisolone and intramuscular triamcinolone. *J Rheumatol* 2006; 33(1):57-60.
62. Sun SS, Huang WS, Chen JJ, *et al.* Evaluation of the effects of methylprednisolone pulse therapy in patients with systemic lupus erythematosus with brain involvement by Tc-99m HMPAO brain SPECT. *Eur Radiol* 2004; 14(7):1311-5.
63. Badsha H, Kong KO, Lian TY, *et al.* Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus flares is efficacious and has a decreased risk of infectious complications. *Lupus* 2002; 11(8):508-13.
64. Andersson PB, Goodkin DE. Current pharmacologic treatment of multiple sclerosis symptoms. *West J Med* 1996; 165(5):313-7.
65. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, *et al.* A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000; 6(4):267-73.
66. Sellebjerg F, Nielsen HS, Frederiksen JL, *et al.* A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 1999; 52(7):1479-84.
67. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, *et al.* Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349(9056):902-6.
68. Della Cuna G, Pellegrini A, Piazzini M, *et al.* Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: A placebo- controlled, multicenter study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:1817-21.



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

69. Popiela T, Lucchi R, Giongo F, et al. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:1823-9.
70. Fardet L, Kaasar A, Cabane J, et al. Corticosteroid induced Adverse events in Adults Frequency, Screening and Prevention. *Drug Saf* 2007; 30:861-81.
71. Gershanik J, Boecler B, Ensley H, et al. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *N Engl J Med* 1982; 307: 1384-8.
72. Hall C, Milligan D, Berrington J. Probable adverse reaction to a pharmaceutical excipient. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F184.
73. Nelson and Landau. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 433–43.
74. Sprung C, Caralis P, Marcial E, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. *N Engl J Med* 1984; 311: 1137-43.
75. Bone R, Fisher C Jr, Clemmer T, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-8.
76. Anonymous. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317: 659-65.
77. Annane D, et al. Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock. Available in: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*; Issue 1. Chichester: John Wiley; 2004 (accessed 12/05/05).
78. Burry LD, Wax RS. Role of corticosteroids in septic shock. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 464-72.
79. 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.
80. Butcher D and Sahn S. Epidural lipomatosis: a complication of corticosteroid therapy. *Ann Intern Med* 1979; 90: 60.
81. Buthiau D, Piette J, Ducerveau M et al. Steroid-induced Epidural Lipomatosis: CT Survey. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12 : 501-3.
82. Heirhozer J, Benndorf G, Lehmann T, et al. Epidural lipomatosis: case report and literature review. *Neuroradiology* 1996; 38: 343-8.
83. 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. *Pediatr Rheumatol* 2011; 9: 5.
84. 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.



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

85. Brennan RC, Helton KJ, Pei D, et al. Spinal epidural lipomatosis in children with hematologic malignancies. *Ann Hematol* (2011) 90:1067-1074.
86. Haimovici R, et al. Risk Factors for Central Serous Chorioretinopathy: A Case–Control Study. *Ophthalmology* 2004; 111: 244–9.
87. Tittl M, et al. Systemic Findings Associated With Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmology* 1999; 128: 163-9.
88. 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.
89. Levy J, et al. Central Serous Chorioretinopathy: A Complication of Glucocorticoid Excess. *The Endocrinologist* 2004; 14: 307–9.
90. Bouzas E, et al. Central Serous Chorioretinopathy and Glucocorticoids. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47: 431–48.
91. Koyama M et al, Seventeen Cases of Central Serous Chorioretinopathy Associated with Systemic Corticosteroid Therapy. *Ophthalmologica* 2004; 218: 107–10.
92. Spiro H. Is the steroid ulcer a myth? *N Engl J Med* 1983; 309: 45-7.
93. Guslandi M, Tittobello A. Steroid ulcers: A myth revisited. *BMJ* 1992; 304: 655-6.
94. Anonymous. Corticosteroids: Interactions of corticosteroids. In: Martindale: The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press; 2911: 146 pages. Electronic version, Thomson Reuters (Healthcare) Inc. (Accessed 12 August 2011)
95. Patten B, Oliver K, Engel W, et al. Adverse interaction between steroid hormones and anticholinesterase drugs. *Neurology* 1974; 24: 442-9.
96. Bradamante V, Kunec-Vajic E. Effect of glucocorticoids on plasma cholinesterase in the rat. *Biomed Biochim Acta* 1987; 4: 439-43.
97. 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.
98. Horn J, Hansten P. Get to know an enzyme: CYP3A4. *Pharm Times* 2008; 74: 37.
99. Anonymous. Indinavir sulfate: Interactions: Corticosteroids. In: Martindale: The Complete Drug Reference, London: Pharmaceutical Press; 2009: 9 pages. Electronic version, Thomson Reuters (Healthcare ) Inc. (Accessed August 23, 2010).
100. 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.



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

101. Kuypers DRJ, 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(11):741-62.
102. Pfizer Inc. Methylprednisolone Sodium Succinate April 2013 Clinical Overview to Support Core Data Sheet Revisions. April 2013.
103. Pfizer Inc. Corticosteroid Clinical Overview to Support Core Data Sheet Revisions for addition of Pheochromocytoma Warning July 2013.
104. Pfizer Inc. Methylprednisolone, Methylprednisolone sodium succinate, Methylprednisolone acetate Clinical Overview: Addition of ADR Frequency to CDS August 2013
105. Pfizer Inc. Clinical Overview to support Benzyl alcohol excipient restrictions for multiple products August 2013.
106. Pfizer Inc. Corticosteroids Clinical Overview to support the addition of Leukocytosis under section 4.8 of the Core Data Sheet, March 2014.
107. Pfizer Inc. methylprednisolone, methylprednisolone sodium succinate, and methylprednisolone acetate Clinical Overview to support the addition of adverse drug reaction frequency to core data sheet, March 2014.
108. Pfizer Inc. Methylprednisolone (acetate, acetate with lidocaine, sodium succinate, and tablets) Clinical Overview to support changes to the core data sheet, March 2014.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 2.5 Clinical Overview to Support Updates to Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use and Section 4.8 Undesirable Effects of the Core Data Sheet, December 2014.
113. Methylprednisolone Module 2.4. Nonclinical Overview (to support CDS update).
114. 2.5 Clinical Overview To Support Updates to Sections 4.4, 4.5, 4.6, and 4.8 of the



6423/28032018  
6422/28032018  
6424/28032018  
6421/28032018

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.

115. 2.5 Clinical Overview Benzyl Alcohol Excipient Warning Update to Support Multiple Product CDSs, October 2015.
116. 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.
117. 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.
118. 2.5 Clinical Overview To Support the Contraindication of the 20 mg and 40 mg Presentations of Methylprednisolone Sodium Succinate in Patients With a Known Hypersensitivity to Cow's Milk or its Components or to Other Dairy Products in Section 4.3, Contraindications of the Core Data Sheet, March 2016.
119. 2.5 Clinical Overview Updates to Section 4.3 Contraindications and Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use of the Core Data Sheet, March 2017.
120. 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.