

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 para injetáveis de Metilprednisolona Hikma 40 mg contém 53,0 mg de succinato sódico de metilprednisolona, equivalente a 40 mg de metilprednisolona.

Excipiente com efeito conhecido: Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 40 mg ou seja, é praticamente "isento de sódio".

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

Excipiente com efeito conhecido: Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 125 mg, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

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

Excipiente com efeito conhecido: Este medicamento contém 26,58 mg de sódio por 250 mg.

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

Excipiente com efeito conhecido: Este medicamento contém 53,18 mg de sódio por 500 mg.

Cada frasco para injetáveis de Metilprednisolona Hikma 1000 mg contém 1326,0 mg de succinato sódico de metilprednisolona, equivalente a 1000 mg de metilprednisolona.

Excipiente com efeito conhecido: Este medicamento 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 para injetáveis de succinato sódico de metilprednisolona contém um pó amorfo, branco ou quase branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O succinato sódico de metilprednisolona está indicado no tratamento das seguintes situações:

1 Doenças endócrinas

Insuficiência adrenocortical primária ou secundária (a hidrocortisona ou cortisona são os medicamentos de eleição podendo, no entanto, usar-se análogos sintéticos em conjugação com mineralocorticoides; nas crianças é de particular importância a administração suplementar de mineralocorticoides).

Insuficiência adrenocortical aguda (a hidrocortisona ou cortisona são os medicamentos de eleição; pode ser necessária conjugação com mineralocorticoides, particularmente quando se usam análogos sintéticos).

No pré-operatório e em caso de traumatismo ou doenças graves, em doentes com insuficiência adrenocortical ou quando a reserva suprarrenal é duvidosa:

- Hiperplasia suprarrenal congénita;
- Tiroidite não supurativa;
- Hipercalcemia associada com cancro

2. Doenças reumáticas

Metilprednisolona Hikma usa-se como terapêutica adjuvante para administração a curto prazo para aliviar o doente no caso de um episódio agudo ou exacerbação de:

- Osteoartrite pós-traumática;
- Sinovites de osteoartrites;
- Artrite reumatoide incluindo a artrite idiopática juvenil (determinados casos podem requerer terapêutica de manutenção de baixa dosagem);
- Bursites agudas e subagudas;
- Epicondilites;
- Tenossinovites agudas não específicas;
- Artrite gotosa aguda;
- Artrite psoriática;
- Espondilite anquilosante.

3. Doenças do colagénio e doenças por imunocomplexos

Durante uma exacerbação ou como terapêutica de manutenção em casos selecionados de:

- Lúpus eritematoso sistémico (e nefrite lúpica);
- Cardite reumática aguda;
- Dermatomiosite sistémica (polimiosites);
- Poliartrite nodosa;
- Síndrome de Goodpasture.

4. Doenças dermatológicas

- Pênfigo;
- Eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson);
- Dermatite exfoliativa;
- Psoríase grave;
- Dermatite bolhosa herpetiforme;
- Dermatite seborreica grave;
- Micose fungóide.

5. Condições alérgicas

Controlo de situações alérgicas graves ou incapacitantes, não tratáveis com a terapêutica convencional:

- Asma brônquica;
- Dermatite de contacto;
- Dermatite atópica;
- Doença do soro;
- Reações de hipersensibilidade a medicamentos;
- Reações urticariformes pós-transfusionais;
- Edema laríngeo agudo não infeccioso (epinefrina é o fármaco de primeira linha).

6. Doenças oftalmológicas

Metilprednisolona Hikma está indicado nos processos alérgicos e inflamatórios graves agudos e crônicos dos olhos, tais como, herpes zóster oftálmico, irites, iridociclites, coriorretinites, coroidites e uveítes difusas posteriores, nevrites óticas, oftalmia simpática, inflamação do segmento anterior, conjuntivites alérgicas, úlceras alérgicas marginais da córnea e queratites.

7. Doenças gastrointestinais

Para gestão dos períodos críticos de doença na:

- Colite ulcerosa;
- Enterite regional.

8. Doenças respiratórias

Metilprednisolona Hikma está indicado nos casos de:

- Sarcoidose sintomática;
- Beriliose;
- Tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada (quando usado concomitantemente com quimioterapia antituberculosa apropriada);
- Síndrome de Loeffler (não tratável por outros meios);
- Pneumonite por aspiração.

Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*

Metilprednisolona Hikma é benéfico como adjuvante no tratamento de doentes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) com pneumonia moderada a grave causada por *Pneumocystis jiroveci* desde que administrado durante as primeiras 72 horas que se seguem à instituição do tratamento antipneumocistose.

9. Doenças hematológicas

Anemia hemolítica adquirida (autoimune), púrpura trombocitopénica idiopática nos adultos (administrado apenas por via intravenosa; a via intramuscular está contraindicada), trombocitopenia secundária nos adultos, eritroblastopenia (anemia eritrocítica), anemia hipoplásica congénita (eritroide).

10. Doenças neoplásicas

Para o tratamento paliativo de leucemias e linfomas em adultos e leucemia aguda da infância.

- Hipercalcemia associada ao cancro;
- Cancro terminal: para melhorar a qualidade de vida dos doentes com cancro terminal;
- Prevenção de náuseas e vômitos associados à quimioterapia de neoplasias.

11. Estados edematosos

Para indução da diurese ou remissão da proteinúria na síndrome nefrótica, sem uremia, idiopática ou devido a lúpus eritematoso.

12. Sistema nervoso

- Edema cerebral devido a tumor cerebral - primário ou metastático e/ou associado a cirurgia ou radioterapia;
- Exacerbação aguda de esclerose múltipla;
- Lesões vertebro-medulares agudas. O tratamento deverá ter início até 8 horas após a lesão.

13. Perturbações cardiovasculares

Choque secundário a insuficiência adrenocortical ou choque resistente à terapêutica convencional quando existe eventual envolvimento de insuficiência adrenocortical (a

hidrocortisona é geralmente o fármaco de escolha. Quando a atividade mineralocorticoide é indesejável prefere-se a metilprednisolona).

14. Choque hemorrágico, traumático e cirúrgico

Embora não se tenham realizado ensaios clínicos controlados (dupla ocultação, controlados com placebo), os resultados dos estudos em animais indicam a metilprednisolona pode ser útil nos estados de choque hemorrágico, traumático e cirúrgico resistentes à terapêutica convencional (por ex.: reposição de fluidos, etc.). Ver "Advertências e precauções especiais de utilização" com referência a choque séptico.

15. Outras indicações

- Meningite tuberculosa com bloqueio subaracnoídeo ou ameaça de bloqueio, quando usado concomitantemente com quimioterapia antituberculosa.
- Triquinose com envolvimento neurológico ou do miocárdio.
- Transplantação de órgãos.
- Prevenção de náuseas e vômitos associados à quimioterapia neoplásica.

4.2 Posologia e modo de administração

Metilprednisolona Hikma pode ser administrado por injeção intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) ou por perfusão intravenosa. O método preferencial para o tratamento inicial de emergência é a injeção intravenosa.

Os ajustes de dose são variáveis e têm de ser individualizados, tendo em consideração a doença a tratar, a sua gravidade e a resposta do doente ao longo de toda a duração do tratamento. Uma decisão risco/benefício tem de ser tomada em cada caso individual e de forma contínua.

Deve ser utilizada a menor dose possível de corticosteroide para controlar a condição sob tratamento por um período de tempo mínimo. A dose de manutenção adequada deve ser determinada pela diminuição da dose inicial do medicamento, em pequenas quantidades e em intervalos apropriados, até que seja encontrada a dose mais baixa que manterá uma resposta clínica adequada.

Se após terapêutica de longo prazo, o medicamento tiver de ser interrompido, é necessário que seja interrompido gradualmente e não de forma abrupta (ver secção 4.4).

Após o período inicial de emergência, deve considerar-se uso de uma preparação injetável de ação mais longa ou uma preparação oral.

Como adjuvante terapêutico em situações potencialmente fatais, administrar 30 mg/Kg de succinato sódico de metilprednisolona IV durante um período mínimo de 30 minutos. Esta dose pode ser repetida a cada 4 a 6 horas, até 48 horas.

A administração intermitente IV de 250 mg/dia ou mais, durante alguns dias (normalmente ≤ 5 dias), pode ser adequada em fases de exacerbação e situações que não respondem a uma terapêutica convencional, tais como: doenças reumáticas; lúpus eritematoso sistémico; estados edematosos, tais como glomerulonefrite ou nefrite lúpica. Na esclerose múltipla, em situações que não respondem a uma terapêutica convencional (ou nas fases de exacerbação), a administração intermitente de 500 mg/dia ou 1000 mg/dia, durante 3 dias ou 5 dias, durante, pelo menos, 30 minutos.

Na terapêutica adjuvante de outras patologias, a dose inicial varia de 10 a 500 mg IV, consoante a situação clínica a ser tratada. Podem ser necessárias doses maiores

para o tratamento a curto prazo de situações agudas graves. Doses iniciais até 250 mg devem ser administradas por via IV durante um período mínimo de 5 minutos e doses superiores devem ser administradas durante pelo menos 30 minutos. Doses subsequentes devem ser administradas por via IV ou IM, em intervalos ditados pela resposta dos doentes e pela sua situação clínica.

Para administrar o medicamento por via intravenosa ou intramuscular deve preparar-se a solução de acordo com as instruções (ver secção 6).

De modo a evitar problemas de compatibilidade e estabilidade, recomenda-se que o succinato de metilprednisolona seja administrado separadamente de outras substâncias administradas por via intravenosa (ver secções 4.5 e 6.6).

População pediátrica

A posologia pode ser reduzida para lactentes e crianças, mas deve ser definida mais pela gravidade da situação e resposta à terapêutica do que pela idade ou peso do doente. Não deve ser inferior a 0,5 mg/Kg a cada 24 horas.

Insuficiência renal

Não são necessários ajustes de dose na insuficiência renal. A metilprednisolona é hemodialisável.

Insuficiência hepática

Não são necessários ajustes de dose na insuficiência hepática.

4.3 Contraindicações

O succinato sódico de metilprednisolona está contraindicado:

- em doentes com infeções fúngicas sistémicas.
- em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- para administração por via intratecal.
- para administração por via epidural.

A administração de vacinas vivas, ou vivas atenuadas, está contraindicada em doentes a receber doses imunossupressoras de corticosteroides.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeito imunossupressor/Suscetibilidade aumentada a infeções

•Os corticosteroides podem aumentar a suscetibilidade às infeções, podem mascarar alguns sinais de infeção, e podem aparecer novas infeções durante a sua utilização. Pode haver redução da resistência e incapacidade de localizar a infeção durante a utilização de corticosteroides. Infeções patogénicas, incluindo vírus, bactérias, fungos, protozoários ou por organismos helmínticos, 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 tornar-se graves e por vezes fatais. Com o aumento de doses de corticosteroides, a taxa de ocorrência de complicações infecciosas aumenta.

Os indivíduos a tomar medicamentos que suprimem o sistema imunitário são mais suscetíveis a infeções do que os indivíduos saudáveis. Por exemplo, a varicela e o sarampo podem ter uma evolução mais grave, ou mesmo fatal, em crianças ou adultos não imunizados a receber corticosteroides.

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 estar 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 reatividade à tuberculina, é necessária a monitorização apertada, pois pode ocorrer reativação da doença. Durante a corticoterapia prolongada, estes doentes devem receber quimioprofilaxia.

Foi notificada a ocorrência de sarcoma de Kaposi em doentes a receber terapêutica corticosteroide. A descontinuação dos corticosteroides pode resultar em remissão clínica.

A função dos corticosteroides no choque séptico tem sido controversa, com estudos iniciais a notificar tanto efeitos benéficos como prejudiciais. Mais recentemente, foi sugerido que os corticosteroides suplementares são benéficos em doentes em choque séptico estabelecido que apresentem insuficiência suprarrenal. No entanto, não se recomenda o seu uso em rotina no choque séptico. Uma revisão sistemática da utilização de corticosteroides em altas doses, por um curto período de tempo, não suporta a sua utilização. No entanto, meta-análises e uma revisão sugerem que administrações mais prolongadas (5-11 dias) de baixas doses de corticosteroides podem reduzir a mortalidade.

Efeitos no sistema imunitário

Podem ocorrer reações alérgicas. Devido ao facto de, embora raramente, ocorrerem reações cutâneas e anafiláticas/anafilactoides em doentes a receber corticoterapia, é conveniente instituírem-se medidas preventivas antes da administração, especialmente nos doentes com antecedentes de alergia a qualquer outro fármaco.

Efeitos endócrinos

Em doentes sob terapêutica corticosteroide sujeitos a stress fora do comum, é indicado um aumento da dosagem de corticosteroides de ação rápida antes, durante e depois da situação de stress.

Doses farmacológicas de corticosteroides administradas por períodos de tempo prolongados podem resultar em supressão do hipotálamo-hipófise-suprarrenal (insuficiência adrenocortical secundária). O grau e duração da insuficiência adrenocortical produzida são variáveis entre doentes e dependem da dose, frequência, altura da administração e duração da terapêutica com glucocorticoides. Este efeito pode ser minimizado pela utilização da terapêutica em dias alternados.

Adicionalmente, pode ocorrer insuficiência suprarrenal aguda fatal, se os glucocorticoides forem retirados de forma abrupta.

A insuficiência adrenocortical induzida pelo fármaco pode ser minimizada pela redução gradual da dose. Este tipo de insuficiência relativa pode persistir ao longo de meses após a descontinuação da terapêutica; portanto, em qualquer situação de stress que ocorra durante este período, a hormonoterapia deve ser reinstituída.

Pode também ocorrer uma “síndrome de privação” de esteroides, aparentemente não relacionada com insuficiência suprarrenal, após a interrupção abrupta dos glucocorticoides. Esta síndrome inclui sintomas como: anorexia, náusea, vômitos, letargia, cefaleias, febre, dor articular, descamação, mialgia, perda de peso e/ou hipotensão. Pensa-se que estes efeitos são devidos a uma alteração repentina na concentração de glucocorticoides e não devido a níveis baixos de corticosteroides.

Os glucocorticoides devem ser evitados em doentes com doença de Cushing, uma vez que podem provocar ou agravar a síndrome de Cushing. Observa-se uma potenciação do efeito dos corticosteroides nos doentes com hipotireoidismo.

Metabolismo e Nutrição

Os corticosteroides, incluindo a metilprednisolona, podem aumentar a glicemia, agravar a diabetes pré-existente, e predispor os indivíduos em terapêutica de longa duração com corticosteroides a diabetes mellitus.

Efeitos psiquiátricos

Durante o tratamento com corticosteroides podem ocorrer alterações psiquiátricas, desde euforia, insónia, alterações do humor, alterações da personalidade e depressão grave a manifestações claramente psicóticas. Caso exista instabilidade emocional ou tendências psicóticas pode dar-se o seu agravamento com o uso de corticosteroides.

Podem ocorrer reações adversas psiquiátricas potencialmente graves com esteroides sistémicos. Os sintomas surgem, geralmente, poucos dias ou semanas após o início do tratamento. A maioria das reações desaparece após a redução da dose ou descontinuação, embora possa ser necessário tratamento específico. Foram notificados efeitos psicológicos após descontinuação dos corticosteroides, mas a sua frequência é desconhecida. Os doentes/prestadores de cuidados devem ser alertados para procurar assistência médica se os doentes desenvolverem sintomas psicológicos, em particular se se suspeitar de humor deprimido ou ideação suicida. Os doentes/prestadores de cuidados devem ser alertados para possíveis distúrbios psiquiátricos que podem ocorrer durante, ou imediatamente após, a redução da dose/descontinuação de esteroides sistémicos.

Efeitos no Sistema Nervoso

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com distúrbios convulsivos.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com miastenia grave (ver também a informação sobre miopatia na secção “Efeitos musculoesqueléticos”, em baixo).

Apesar dos ensaios clínicos controlados terem demonstrado que os corticosteroides são eficazes na rápida resolução de exacerbações agudas da esclerose múltipla, não provam que os corticosteroides afetem o resultado final ou a história natural da doença. Os estudos mostram que são necessárias doses relativamente elevadas de corticosteroides para demonstrar um efeito significativo (ver 4.2 Posologia e modo de administração).

Foram notificados acontecimentos graves associados às vias de administração intratecal/epidural (ver secção 4.8).

Foram notificados casos de lipomatose epidural em doentes a utilizar corticosteroides, geralmente nos casos de utilização prolongada com doses elevadas.

- Pode ocorrer Paralisia Periódica Tirotóxica (PPT) em doentes com hipertiroidismo e com hipocaliemia induzida pela metilprednisolona.

Deve suspeitar-se de PPT em doentes tratados com metilprednisolona que apresentem sinais ou sintomas de fraqueza muscular, especialmente em doentes com hipertiroidismo.

Caso se suspeite de PPT, os níveis de potássio sérico têm de ser monitorizados imediatamente e controlados de forma adequada para garantir a reposição dos níveis normais de potássio no sangue.

Efeitos oculares

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. A coriorretinopatia serosa central pode causar descolamento da retina.

A utilização prolongada de corticosteroides pode provocar cataratas subcapsulares posteriores e cataratas nucleares (especialmente em crianças), exoftalmia, ou pressão intraocular aumentada, o que pode resultar em glaucoma com possível lesão dos nervos óticos. Pode haver aumento de infeções oculares secundárias devidas a fungos ou vírus em doentes a receber glucocorticoides.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com herpes simples ocular devido a uma possível perfuração da córnea.

A terapêutica com corticosteroides tem sido associada a coriorretinopatia serosa central, que pode causar descolamento da retina.

Efeitos cardíacos

Os efeitos adversos dos glucocorticoides no sistema cardiovascular, tais como dislipidemia e hipertensão, podem predispor doentes tratados com fatores de risco cardiovasculares a efeitos cardiovasculares adicionais, se forem utilizadas altas doses e ciclos prolongados. Do mesmo modo, os corticosteroides devem ser utilizados criteriosamente nestes doentes e deve ter-se em particular atenção a modificação do risco e a monitorização cardíaca adicional, se necessário. Doses baixas e a terapêutica em dias alternados podem reduzir a incidência de complicações da terapêutica com corticosteroides.

Foram notificadas ocorrências de arritmias cardíacas e/ou colapso circulatório, e/ou paragem cardíaca após a administração intravenosa rápida de doses elevadas de succinato sódico de metilprednisolona (superiores a 0,5 g administrado durante um período inferior a 10 minutos). Foi notificada bradicardia durante ou após a administração de doses elevadas de succinato sódico de metilprednisolona que pode não estar relacionada com o débito ou duração da perfusão.

Os corticosteroides sistémicos devem ser usados com precaução, e apenas se estritamente necessário, nos casos de insuficiência cardíaca congestiva.

Efeitos vasculares

Foram notificados casos de trombose incluindo tromboembolismo venoso com a utilização de corticosteroides. Deste modo, os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes que tenham ou possam ter predisposição para perturbações tromboembólicas.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com hipertensão.

Efeitos gastrointestinais

Doses elevadas de corticosteroides podem provocar pancreatite aguda.

Não há consenso generalizado sobre se os corticosteroides "per se" são responsáveis pelas úlceras pépticas detetadas durante a terapêutica; contudo, a terapêutica com glucocorticoides pode mascarar os sintomas da úlcera péptica, pelo que podem ocorrer perfuração ou hemorragia sem dor significativa. A terapêutica com glucocorticoides pode mascarar a peritonite ou outros sinais e sintomas associados a problemas gastrointestinais, como perfuração, obstrução e pancreatite. O risco de desenvolvimento de úlceras gastrointestinais aumenta quando se associam os corticoides a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em colite ulcerosa não específica se existir probabilidade de perfuração, abscesso ou outra infeção piogénica, diverticulite, anastomoses intestinais recentes, úlcera péptica ativa ou latente.

Efeitos hepatobiliares

A administração intravenosa intermitente cíclica da metilprednisolona (geralmente numa dose inicial ≥ 1 g/dia) pode provocar lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda ou aumento das enzimas hepáticas. Foram notificados casos raros de hepatotoxicidade. O tempo até ao seu aparecimento pode ser de 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.

Foram notificados casos de trombose, incluindo tromboembolismo venoso, com a utilização de corticosteroides. Como resultado, os corticosteroides devem ser utilizados com precaução em doentes que tenham ou possam ter predisposição para perturbações tromboembólicas.

Efeitos musculoesqueléticos

Foi notificada miopatia aguda com o uso de doses elevadas de corticosteroides, mais frequente em doentes com perturbações da transmissão neuromuscular (por ex., miastenia grave), ou em doentes a receber terapêutica concomitante com anticolinérgicos, tais como agentes bloqueadores neuromusculares (por ex., pancurónio). Esta miopatia aguda é generalizada, pode envolver músculos respiratórios e oculares, e pode resultar em quadriparesia. Pode ocorrer aumento da creatinaquinase. A melhoria clínica ou recuperação após interrupção dos corticosteroides poderá demorar entre semanas a anos.

A osteoporose é um efeito indesejável frequente, mas pouco frequentemente identificado em associação à terapêutica a longo prazo de doses elevadas de glucocorticoides.

Doenças renais e urinárias

É necessária precaução em doentes com esclerose sistémica devido ao aumento da incidência de crises esclerodérmicas renais observadas com corticosteroides, incluindo a metilprednisolona.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em doentes com insuficiência renal.

Exames complementares de diagnóstico

Doses médias e elevadas de hidrocortisona ou cortisona podem provocar aumento da pressão arterial, retenção de sal e água e aumento da excreção de potássio. Estes efeitos têm menor probabilidade de ocorrência com os derivados sintéticos, exceto quando utilizados em doses elevadas. Podem ser necessárias restrições de sal na dieta e um suplemento de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

A utilização de corticosteroides sistémicos não está recomendada e por isso não deve ser utilizada para tratar lesões cerebrais traumáticas. Um estudo multicêntrico revelou um aumento da mortalidade à semana 2 e 6 meses após a lesão, em doentes a quem foi administrado succinato sódico de metilprednisolona comparativamente ao placebo. Não foi estabelecida a relação causal com o tratamento com succinato sódico de metilprednisolona.

Outras advertências e precauções

Uma vez que as reações associadas aos glucocorticoides dependem da dose e duração do tratamento, devem considerar-se os possíveis riscos/benefícios em cada caso individualmente, tanto no que respeita à dose como à duração do tratamento. Deve também considerar-se a adequabilidade da terapêutica diária ou intermitente.

Deve ser administrada a dose mais baixa possível de corticosteroides para o controlo da patologia em tratamento e, se a redução da dose for possível, esta deve feita de forma gradual.

Na experiência pós-comercialização, foi notificada síndrome de lise tumoral (SLT) em doentes com neoplasias malignas, incluindo neoplasias hematológicas e tumores sólidos, após a utilização de corticosteroides sistémicos em monoterapia ou em associação com outros agentes quimioterapêuticos. Os doentes com alto risco de SLT, tais como doentes com tumores com alta taxa proliferativa, alta carga tumoral e alta sensibilidade a agentes citotóxicos, devem ser cuidadosamente monitorizados e devem ser tomadas as precauções adequadas.

O ácido acetilsalicílico e os anti-inflamatórios não esteroides devem ser utilizados com precaução quando administrados em associação com corticosteroides.

Foi notificado, após administração de corticosteroides sistémicos, crise de feocromocitoma que pode ser fatal. Os corticosteroides só devem ser administrados a doentes com suspeita ou confirmação de feocromocitoma após avaliação apropriada do risco/benefício.

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

População pediátrica

Deve monitorizar-se cuidadosamente o crescimento e desenvolvimento de lactentes e crianças em terapêutica prolongada com corticosteroides. Pode ocorrer supressão do crescimento em crianças em terapêutica diária prolongada, com doses divididas de glucocorticoides. A utilização desta terapêutica deve ser reservada unicamente a indicações de urgência. O esquema terapêutico em dias alternados normalmente evita ou minimiza este efeito indesejável.

Os bebés e as crianças a receber terapêutica prolongada com corticosteroides têm um risco especial de pressão intracraniana aumentada.

Altas doses de corticosteroides podem produzir pancreatite nas crianças.

Pode desenvolver-se cardiomiopatia hipertrófica após a administração de metilprednisolona a bebés prematuros e, por conseguinte, deve ser efetuada uma avaliação diagnóstica apropriada e a monitorização da função e estrutura cardíacas.

Informação sobre os excipientes

Sódio

Metilprednisolona Hikma 40 mg contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 40 mg ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Metilprednisolona Hikma 125 mg contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 125 mg ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Metilprednisolona Hikma 250 mg contém 26,58 mg de sódio por 250 mg, equivalente a 1,33% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Metilprednisolona Hikma 500 mg contém 53,18 mg de sódio por 500 mg, equivalente a 2,66% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Metilprednisolona Hikma 1000 mg contém 167,59 mg de sódio por 1000 mg, equivalente a 8,38% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A metilprednisolona é um substrato enzimático do citocromo P450 (CYP) e é metabolizada principalmente pela enzima CYP3A4. A enzima CYP3A4 é a enzima dominante da subfamília CYP mais comum no fígado dos humanos adultos. Esta enzima catalisa a 6 β -hidroxilação dos esteroides, o passo metabólico essencial da fase I para corticosteroides endógenos e sintéticos. Muitos outros compostos são igualmente substratos da CYP3A4, alguns dos quais (assim como outros fármacos) demonstraram modificar o metabolismo dos glucocorticoides por indução (regulação positiva) ou inibição da enzima CYP3A4.

Inibidores da CYP3A4 – fármacos que inibem a atividade CYP3A4 geralmente diminuem a depuração hepática e aumentam a concentração plasmática dos medicamentos que são substratos da CYP3A4, tal como a metilprednisolona. Na presença de um inibidor da CYP3A4, a dose de metilprednisolona pode ter que ser ajustada de modo a evitar toxicidade pelo esteroide.

Indutores da CYP3A4 - medicamentos que induzem a atividade da CYP3A4 geralmente aumentam a depuração hepática, resultando numa concentração plasmática diminuída dos medicamentos que são substratos da CYP3A4. A administração simultânea pode requerer um aumento da dose de metilprednisolona para alcançar o resultado desejado.

Substratos da CYP3A4 - na presença de outro substrato da CYP3A4 a depuração hepática da metilprednisolona pode ser afetada, sendo necessário os ajustes de dose correspondentes. É possível que os acontecimentos adversos associados ao uso de cada fármaco isoladamente possam ocorrer com maior probabilidade no caso de administração simultânea.

Efeitos não mediados por CYP3A4 – as outras interações e efeitos que podem ocorrer com a metilprednisolona estão descritos abaixo na Tabela 1.

A Tabela 1 contém uma lista e uma descrição dos efeitos ou interações farmacológicas, com a metilprednisolona, mais comuns e/ou clinicamente significativos.

Tabela 1. Efeitos/Interações importantes de medicamentos ou substâncias com a metilprednisolona

Tipo ou Classe de Fármaco - Fármaco ou substância	Interação/efeito
Antibacteriano - Isoniazida	Inibidor da CYP3A4. A metilprednisolona pode também aumentar a taxa de acetilação e eliminação da isoniazida.
Antibiótico, Antituberculoso - Rifampicina	Indutor da CYP3A4
Anticoagulantes (orais)	O efeito da metilprednisolona nos anticoagulantes orais é variável. Foram notificados casos de efeito aumentado ou diminuído dos anticoagulantes, quando administrados em simultâneo com corticosteroides. Deste modo, os índices de coagulação devem ser monitorizados de modo a manterem-se os efeitos anticoagulantes desejados.
Anticonvulsivantes - Carbamazepina	Indutor (e substrato) da CYP3A4
Anticonvulsivantes - Fenobarbital - Fenitoína	Indutores da CYP3A4
Anticolinérgicos - Bloqueadores neuromusculares	Os corticosteroides podem influenciar o efeito dos anticolinérgicos. 1 - Foi notificada uma miopatia aguda com o uso concomitante de altas doses de corticosteroides e anticolinérgicos, tais como medicamentos bloqueadores neuromusculares (para informações adicionais ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, musculoesquelético). 2 - Foi notificado antagonismo dos efeitos bloqueadores neuromusculares do pancurónio e vecurónio, em doentes a receber corticosteroides. Esta interação pode ser esperada com todos os bloqueadores neuromusculares competitivos.
Inibidores da colinesterase	Os esteroides podem reduzir os efeitos dos inibidores da colinesterase na miastenia grave.
Antidiabéticos	Dado que os corticosteroides podem aumentar as concentrações sanguíneas da glucose, podem ser

	necessários ajustes de dose dos medicamentos antidiabéticos
Antieméticos - Aprepitant - Fosaprepitant	Inibidores (e substratos) da CYP3A4
Antifúngicos - Itraconazol - Cetoconazol	Inibidores (e substratos) da CYP3A4
Antivíricos - Inibidores da protease do VIH	Inibidores (e substratos) da CYP3A4 1 - Os inibidores da protease, tais como indinavir e ritonavir, podem aumentar as concentrações plasmáticas dos corticosteroides. 2 - Os corticosteroides podem induzir o metabolismo dos inibidores da protease do VIH, resultando em concentrações plasmáticas reduzidas.
Potenciador farmacocinético - Cobicistate	Inibidor da CYP3A4
Inibidores da aromatase - Aminoglutetimida	A supressão suprarrenal induzida pela aminoglutetimida pode exacerbar alterações endócrinas provocadas pelo tratamento prolongado com glucocorticoides
Bloqueadores dos canais de cálcio - Diltiazem	Inibidor (e substrato) da CYP3A4
Contracetivos (orais) - Etinilestradiol/noretindrona	Inibidor (e substrato) da CYP3A4
Sumo de toranja	Inibidor da CYP3A4
Imunossuppressores - Ciclosporina	Inibidor (e substrato) da CYP3A4 1) Ocorre inibição mútua do metabolismo com o uso concomitante de ciclosporina e metilprednisolona, o que pode aumentar a concentração plasmática de um ou de ambos os medicamentos. Deste modo, é possível que os acontecimentos adversos associados ao uso isolado de cada fármaco tenham maior probabilidade de ocorrer no caso de uso concomitante. 2) Foram notificadas convulsões com o uso concomitante de metilprednisolona e ciclosporina.
Imunossuppressores - Ciclofosfamida - Tacrolimus	Substratos da CYP3A4
Antibacterianos macrólidos - Claritromicina - Eritromicina	Inibidores (e substratos) da CYP3A4
Antibacterianos macrólidos - Troleandomicina	Inibidor da CYP3A4
AINE - Doses elevadas de ácido acetilsalicílico	1) Pode haver uma incidência aumentada de hemorragias e ulceração gastrointestinais quando os corticosteroides são administrados com AINE. 2) A metilprednisolona pode aumentar a depuração de altas doses de ácido acetilsalicílico, o que pode conduzir a uma diminuição da concentração sérica de salicilatos. A descontinuação do tratamento com metilprednisolona pode levar a um aumento da concentração sérica de salicilatos, o que pode conduzir a um risco aumentado de toxicidade por salicilatos.

Agentes depletors de potássio	Quando os corticosteroides são administrados concomitantemente com agentes depletors de potássio (isto é, diuréticos), os doentes devem ser observados cuidadosamente relativamente ao desenvolvimento de hipocaliemia. Existe também um risco aumentado de hipocaliemia com a utilização concomitante de corticosteroides com anfotericina B, xantinas ou agonistas beta2.
-------------------------------	---

Incompatibilidades

Para evitar problemas de compatibilidade e estabilidade, recomenda-se que o succinato sódico de metilprednisolona seja administrado separadamente de outras substâncias administradas por via intravenosa. Substâncias fisicamente incompatíveis em solução com succinato sódico de metilprednisolona incluem, mas não são limitadas a: alopurinol sódico, cloridrato de doxapram, tigeciclina, cloridrato de diltiazem, gluconato de cálcio, brometo de vecurónio, brometo de rocurónio, besilato de cisatracúrio, glicopirrolato, propofol (ver secção 6.2 para mais informações).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Foi observada diminuição da fertilidade em ratos tratados com corticosteroides (ver secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica).

Gravidez

Estudos em animais mostraram que a administração de doses elevadas de corticosteroides a fêmeas grávidas pode causar malformações fetais. No entanto, os corticosteroides não parecem causar malformações congénitas quando administrados a mulheres grávidas. Uma vez que não foram realizados estudos reprodutivos humanos adequados com metilprednisolona, este medicamento só deve ser utilizado durante a gravidez após uma avaliação cuidadosa da relação risco-benefício para a mãe e para o feto.

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 administradas corticosteroides. Apesar da insuficiência suprarrenal neonatal ser rara em bebés expostos a corticosteroides no útero, os bebés nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser cuidadosamente monitorizados e observados quanto aos sinais de insuficiência suprarrenal.

Não é conhecido o efeito dos corticosteroides no trabalho de parto e parto.

Têm sido observadas cataratas em bebés 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 suprimir o crescimento dos lactentes e afetar a produção endógena de glucocorticoides. Este medicamento só deve ser utilizado durante o aleitamento após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco para a mãe e recém-nascido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O efeito dos corticosteroides sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas não foi estudado.

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

As seguintes reações adversas foram notificadas com as seguintes vias de administração contraindicadas - intratecal/epidural: aracnoidite, distúrbio gastrointestinal funcional/disfunção da bexiga, cefaleia, meningite, paraparesia/paraplegia, convulsões, perturbações sensoriais.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas estão listadas por frequência, usando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
Infecções e infestações	Frequente	Infeção (incluindo aumento da suscetibilidade e gravidade de infecções com supressão dos sintomas e sinais clínicos)
	Desconhecida	Infeções oportunistas peritonite*
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecida	Leucocitose
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida	Hipersensibilidade ao fármaco (reação anafilática e reação anafilatoide)
Doenças endócrinas	Frequentes	Frequentes: Cushingoide
	Desconhecida	Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, síndrome de abstinência de esteroides
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Retenção de sódio, retenção de líquidos.
	Desconhecida	Acidose metabólica, diminuição da tolerância à glucose, alcalose hipocaliémica, dislipidemia, aumento da necessidade de insulina (ou fármacos hipoglicemiantes orais em diabéticos), aumento do apetite (que pode levar a um aumento de peso), lipomatose, lipomatose epidural
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Uma grande variedade de reações psiquiátricas incluindo perturbações emocionais (tais como, irritabilidade, humor eufórico, deprimido e lábil, dependência do fármaco e

		pensamentos suicidas). Os seguintes acontecimentos foram mais frequentes em crianças: alterações de humor, comportamento anormal, insónia, irritabilidade
	Desconhecida	Perturbações afetivas (incluindo labilidade emotiva, dependência de fármaco, ideação suicida), perturbação psicótica (incluindo mania, delírio, alucinação e esquizofrenia [agravamento]), estado confusional, perturbações mentais, ansiedade, alteração de personalidade, oscilações do humor, comportamento anormal, insónia, irritabilidade
Doenças do sistema nervoso	Desconhecida	Aumento da pressão intracraniana (com edema da papila ótica [hipertensão intracraniana benigna]), convulsões, amnésia, distúrbios cognitivos, tonturas, cefaleia
Afeções oculares	Frequentes	Cataratas
	Desconhecida	Exoftalmia, glaucoma, coriorretinopatia, visão turva (ver também a secção 4.4)
Afeções do ouvido e do labirinto	Desconhecida	Vertigens
Cardiopatias	Desconhecida	Insuficiência cardíaca congestiva (em doentes suscetíveis), arritmia
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão
	Desconhecida	Trombose, hipotensão, acontecimentos trombóticos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Desconhecida	Embolia pulmonar, soluços
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Úlcera péptica, (com possível perfuração da úlcera péptica e hemorragia da úlcera péptica)
	Desconhecida	Hemorragia gástrica, perfuração intestinal, pancreatite, esofagite ulcerosa, esofagite, dor abdominal, distensão abdominal, diarreia, dispepsia, náusea
Afeções hepatobiliares	Desconhecida	Hepatite, aumento das enzimas hepáticas
	Frequentes	Equimose, atrofia cutânea (pele fina, frágil); Acne

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecida	Angioedema, petéquias, estrias na pele, hipopigmentação cutânea, hirsutismo, erupção cutânea, eritema, prurido, urticária, hiperhidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Retardamento do crescimento, osteoporose, fraqueza muscular
	Desconhecida	Osteonecrose, fraturas patológicas, atrofia muscular, miopatia, artropatia neuropática, artralgia, mialgia
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Desconhecida	Menstruação irregular.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Edema periférico, cicatrização diminuída
	Desconhecida	Reação no local de injeção, fadiga, mal-estar geral
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Diminuição do potássio sanguíneo
	Desconhecida	Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da pressão intraocular, diminuição da tolerância aos hidratos de carbono, aumento do cálcio urinário, supressão da reação aos testes cutâneos, ureia no sangue aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Desconhecida	Rutura de tendão (em particular, do tendão de Aquiles), fratura de compressão da coluna vertebral

*a peritonite pode ser o primeiro sinal ou sintoma de uma perturbação gastrointestinal como perfuração, obstrução ou pancreatite (ver secção 4.4)

Relativamente à fertilidade, os dados existentes em animais são insuficientes.

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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

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)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe uma síndrome clínica de sobredosagem aguda com corticosteroides. As notificações de toxicidade aguda e/ou morte após sobredosagem com corticosteroides são raras. Em caso de sobredosagem, não há antídoto específico disponível; o tratamento de suporte é sintomático. 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 que tem um poder anti-inflamatório maior do que a prednisolona e ainda menos tendência do que a prednisolona, para induzir a retenção de sódio e líquidos.

O succinato sódico de metilprednisolona tem as mesmas propriedades metabólicas e anti-inflamatórias da metilprednisolona. Quando administrados por via parentérica e em quantidades equimolares, os dois fármacos têm atividade biológica equivalente. A potência relativa do succinato sódico de metilprednisolona e do succinato sódico de hidrocortisona, conforme indicado pela redução na contagem de eosinófilos, após administração intravenosa, é pelo menos de 4 para 1. Isto está de acordo com a potência relativa de formulações orais de metilprednisolona e hidrocortisona.

O succinato sódico de metilprednisolona foi estudado na lesão aguda da medula em dois estudos aleatorizados, com dupla ocultação e comparativos: "National Acute Spinal Cord Injury Studies" (NASCIS 2 e 3). O efeito de uma dose elevada de succinato sódico de metilprednisolona, administrada inicialmente numa dose em bólus de 30 mg/kg via IV durante 15 minutos, seguida, 45 minutos mais tarde, por uma perfusão contínua de 5,4 mg/kg/hora durante 24 horas, foi significativo na recuperação neurológica quando administrado a doentes até 8 horas após a lesão (NASCIS 2) e a recuperação motora foi maior para os doentes que iniciaram entre 3 e até 8 horas após a lesão e que foram tratados com o mesmo regime por 48 horas (NASCIS 3).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

Após a administração intramuscular de 40 mg de succinato sódico de metilprednisolona a 14 voluntários adultos saudáveis do sexo masculino, a concentração média máxima foi de 454 ng/ml, após uma hora. Às 12 horas, a concentração plasmática de metilprednisolona diminuiu para 31,9 ng/ml. Não foi detetada metilprednisolona 18 horas após a sua administração. Tendo por base a área sob a curva de concentração *versus* tempo (AUC), a quantidade de fármaco absorvido por administração intramuscular foi equivalente à da mesma dose quando administrada por via intravenosa.

Resultados de um estudo mostraram que o éster do succinato sódico de metilprednisolona é rápida e extensivamente convertido no metabolito ativo da

metilprednisolona após qualquer das vias de administração. A extensão da absorção da metilprednisolona livre após administração IV e IM é equivalente e significativamente superior à que se obtém após administração da solução oral ou dos comprimidos de metilprednisolona. Uma vez que a extensão de metilprednisolona absorvida após tratamento IV ou IM foi equivalente, independentemente da quantidade de éster de hemissuccinato que alcançou a circulação após administração IV, parece que o éster é convertido no tecido após a administração IM, com absorção subsequente de metilprednisolona na sua forma livre.

Distribuição

A metilprednisolona é amplamente distribuída pelos tecidos, atravessa a barreira hematoencefálica, e é excretada no leite humano. O seu volume de distribuição aparente é de aproximadamente 1,4 ml/kg. A ligação da metilprednisolona às proteínas plasmáticas em humanos é de aproximadamente 77%.

Biotransformação

Em humanos, a metilprednisolona é metabolizada no fígado em metabolitos inativos, os principais são o 20 α -hidroximetilprednisolona e o 20 β -hidroximetilprednisolona. O metabolismo no fígado ocorre principalmente através da CYP3A4 (para uma lista de interações medicamentosas com base no metabolismo mediado por CYP3A4, ver secção 4.5, Interações medicamentosas e outras formas de interação).

A metilprednisolona, tal como muitos substratos de CYP3A4, pode também ser um substrato da glicoproteína-p, proteína de transporte da família ABC- ATP binding cassette, influenciando a distribuição tecidular e as interações com outros medicamentos.

Eliminação

A semivida de eliminação média para a metilprednisolona total encontra-se no intervalo de 1,8 a 5,2 horas. A depuração total é de aproximadamente 5 a 6 ml/min/K.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As toxicidades observadas nos estudos de dose repetida realizados com a metilprednisolona foram consistentes com os efeitos que se espera ocorrerem com a exposição contínua a corticosteroides exógenos.

Não foram realizados estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade com a metilprednisolona. Os resultados de testes efetuados com substâncias estruturalmente semelhantes não indicam risco de genotoxicidade.

Os corticosteroides demonstraram ser teratogénicos em muitas espécies quando administrados em doses equivalentes à dose humana. Em estudos de toxicidade reprodutiva, os glucocorticoides, tais como a metilprednisolona, demonstraram aumentar a incidência de malformações (fenda palatina, malformações do esqueleto), letalidade embriofetal (por exemplo, aumento da reabsorção) e atraso de crescimento intrauterino. Para além disso, mostram efeitos adversos sobre a fertilidade masculina e feminina.

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 administrado separadamente, só reconstituído/diluído 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 asséticas validadas e controladas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

Manter o frasco para injetáveis 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 para injetáveis 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 para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

a) Preparação da solução injetável (reconstituição):

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

Apresentação de Metilprednisolona Hikma:	Quantidade de solvente (APPI):	Concentração final da solução:
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, cloreto de sódio 0,9% em água para preparações injetáveis (solução salina isotónica), ou dextrose 5% em solução salina isotónica. De forma a evitar problemas de compatibilidade com outros fármacos, 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.

Instruções para inserir a agulha na rolha de borracha:

Para reduzir a probabilidade de fragmentação da rolha de borracha, e de acordo com a Farmacopeia Europeia, recomenda-se a utilização de uma agulha com um diâmetro externo de 0,8 mm (equivalente a 21G) para a reconstituição do produto.

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

10/2024