Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7282

BUENOS AIRES, 14 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015038-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto SOLU-MEDROL / METILPREDNISOLONA, forma farmacéutica y concentración: POLVO ESTÉRIL, METILPREDNISOLONA 500 mg, autorizado por el Certificado N° 33.952.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 122 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7282

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 41 a 55, 56 a 70 y 71 a 85, desglosando de fojas 41 a 55, para la Especialidad Medicinal denominada SOLU-MEDROL / METILPREDNISOLONA, forma farmacéutica y concentración: POLVO ESTÉRIL, METILPREDNISOLONA 500 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 33.952 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-015038-13-4

DISPOSICIÓN Nº 7282

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO 41 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

SOLU-MEDROL
METILPREDNISOLONA
500 mg
POLVO ESTERIL

Venta Bajo Receta — Industria Norteamericana

COMPOSICIÓN

SOLU-MEDROL 500 mg. Frasco ampolla con polvo estéril + Frasco ampolla con diluyente:
Cada frasco ampolla contiene:
Metilprednisolona (como metilprednisolona succinato de sodio) 500 mg. Bifosfato de sodio 6,4 mg. Fosfato de sodio desecado 69,6 mg.
Cada frasco ampolla con diluyente contiene:
Alcohol bencílico 9 mg/ml. Agua para inyección c.s.p. 8 ml

INYECTABLE PARA USO INTRAVENOSO O INTRAMUSCULAR

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Corticoterapia anti-shock.

INDICACIONES

El uso por vía intravenosa o intramuscular de SOLU-MEDROL, Polvo estéril está indicado como se describe a continuación, cuando la terapia oral no es factible, y la concentración, la forma farmacéutica y la vía de administración de la droga se presta razonablemente para el tratamiento de la enfermedad.

Desórdenes Endócrinos: En insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria (donde la hidrocortisona o cortisona son las drogas de elección, los análogos sintéticos pueden ser usados conjuntamente con mineralocorticoides; en la infancia es de particular importancia la administración de complementos de mineralocorticoides), hiperplasia adrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer.

Desórdenes Reumáticos: Como terapia adjunta para ser administrado durante períodos cortos (para ayudar al paciente en un episodio agudo o exacerbación) en artritis gotosa aguda, carditis reumática aguda, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica; artritis reumatoidea, incluyendo artritis reumatoidea juvenil (casos selectos pueden requerir terapia de mantenimiento a bajas dosis). Para el tratamiento de dermatomiositis, arteritis temporal, polimiositis y lupus sistémico eritematoso.

Enfermedades Dermatológicas: En pénfigo, eritema multiforme severo (Síndrome de Stevens-Johnson), eritrodermia exfoliativa, dermatitis bullosa herpetiforme, micosis fungoide.

Estados Alérgicos: En control de condiciones alérgicas severas, incapacitantes o de difícil control con tratamientos convencionales: asma, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, enfermedad del suero, rinitis alérgica estacional o perenne, reacciones de hipersensibilidad a la droga, reacciones por transfusión.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS

Enfermedades Oftálmicas: oftalmía simpática, uveítis, afecciones inflamatorias oculares que no responden a corticosteroides tópicos.

Enfermedades Gastrointestinales: Como ayuda durante el período crítico de la enfermedad en: colitis ulcerosa y enteritis regional (terapia sistémica).

Enfermedades Respiratorias: Sarcoidosis sintomática, beriliosis, tuberculosis pulmonar diseminada o fulminante, junto con una quimioterapia antituberculosa apropiada, neumonía eosinofílica idiopática.

Desórdenes Hematológicos: En anemia hemolítica (autoinmune) adquirida, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos (administrada únicamente por vía I.V.; la administración I.M. está contraindicada), aplasia pura de células rojas, casos selectos de trombocitopenia secundaria, anemia hipoplásica congénita (eritroide) (anemia Diamond-Blackfan).

Enfermedades Neoplásicas: Como tratamiento paliativo en: leucemias y linfomas.

Enfermedades renales: Para inducir la diuresis o remisión de proteinuria en el síndrome nefrótico idiopático o debido a lupus eritematoso.

Sistema Nervioso: En edema cerebral asociado a un tumor cerebral primario o metastásico, o craneotomía, en exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple.

Otros: En meningitis tuberculosa (con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente, cuando se usa concurrentemente con una apropiada quimioterapia antituberculosa), en triquinosis con compromiso miocárdico o neurológico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

SOLU-MEDROL (Metilprednisolona) difunde a través de la membrana celular, formando un complejo con receptores citoplasmáticos específicos. Esos complejos penetran luego al núcleo celular, uniéndose al ADN (cromatina), estimulando la transcripción del ARNm y síntesis de proteínas de varias enzimas responsables de numerosos efectos de los glucocorticoides después de su administración sistémica. Las propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y antialérgicas de los glucocorticoides son responsables de la mayoría de las aplicaciones terapéuticas. La actividad antiinflamatoria de una dosis de 4 mg de metilprednisolona es equivalente a 20 mg de hidrocortisona.

La metilprednisolona tiene sólo un mínimo efecto mineralocorticoide (200 mg de metilprednisolona son equivalentes a 1 mg de desoxicorticosterona).

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

La metilprednisolona succinato de sodio tiene las mismas acciones metabólicas y antiinflamatorias que la metilprednisolona. Cuando son administradas parenteralmente y en cantidades equimolares, los dos compuestos son equivalentes en términos de actividad biológica. Después de una inyección intravenosa de metilprednisolona succinato sódico, los efectos demostrables se hacen evidentes en una hora y persisten por un período variable. La excreción de la dosis administrada es casi completa

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 43 MESA DE ENTRADAS

en 12 horas. Por lo tanto, si se requieren niveles sanguíneos constantes, las inyecciones deben ser aplicadas cada 4 a 6 horas. Esta preparación también se absorbe rápidamente cuando se administra por vía intramuscular y es excretada en un patrón similar al observado tras la inyección intravenosa.

Farmacocinética

In vivo, la metilprednisolona libre es rápidamente metabolizada por la colinesterasa. La infusión intravenosa con 30 mg/kg administrada durante 20 minutos o 1 g administrado durante 30-60 minutos requieren aproximadamente 15 minutos para alcanzar un pico en plasma de metilprednisolona cercano a 20 µg/ml. Aproximadamente 25 minutos después de una inyección intravenosa de 40 mg, el pico plasmático de metilprednisolona es de 42-47 µg/100 ml.

La administración intramuscular de 40 mg de metilprednisolona produce concentraciones plasmáticas pico de 34 µg/100 ml después de 120 minutos. La inyección intramuscular produce niveles plasmáticos más bajos que la inyección intravenosa. Con inyección I.M., los valores plasmáticos persisten por períodos más prolongados, resultando que ambas formas de administración conducen a cantidades equivalentes de metilprednisolona.

La vida media plasmática de la metilprednisolona es de 2,3 a 4 horas y parece no depender de la vía de administración.

La vida media tisular es de 12 a 36 horas.

La actividad intracelular del glucocorticoide muestra una clara diferencia entre la vida media plasmática y la vida media farmacológica.

La actividad farmacológica persiste en el plasma aún después que las cantidades medibles de la droga hayan desaparecido.

El metabolismo de la metilprednisolona se produce principalmente en el hígado, siendo sus metabolitos principales el 20-β-hidroximetilprednisolona y el 20-β-hidroxi-6-α-metilprednisona. Los metabolitos son excretados por vía urinaria como glucurónidos, sulfatos y derivados no conjugados.

Estudios realizados luego de la inyección I.V. de metilprednisolona C^{14} demostraron que el 75% de la actividad fue recuperada en orina a las 96 horas; 9% en heces después de 5 días, y 20% en bilis.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

NOTA: SOLU-MEDROL contiene alcohol bencílico (ver PRECAUCIONES, Uso pediátrico).

Debido a posibles incompatibilidades físicas, SOLU-MEDROL no debe diluirse ni mezclarse con otras soluciones.

Para reconstituir SOLU-MEDROL sólo se debe usar el diluyente adjunto. Utilizar dentro de las 48 horas de reconstituido.

Los productos para uso parenteral se deben inspeccionar visualmente en busca de partículas o decoloración previa a su administración, siempre y cuando la solución y el contenido lo permitan.

Esta preparación puede ser administrada por inyección intravenosa, infusión intravenosa o por inyección intramuscular; el método inicial preferido en caso de emergencia es la inyección intravenosa. Después del período inicial de emergencia, se debe considerar emplear una preparación inyectable de acción más larga o una preparación oral.

Se han informado casos de arritmias cardíacas y/o paro cardíaco luego de la administración rápida de altas dosis por vía intravenosa de SOLU-MEDROL (**más de 0,5 g administrados en un período**

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 44 MESA DE ENTRADAS

menor a 10 minutos). También se ha informado la aparición de bradicardia durante o después de la administración de altas dosis de metilprednisolona succinato sódico, independientemente de la velocidad o duración de la infusión. Cuando se desea un tratamiento con altas dosis, la dosis recomendada de SOLU-MEDROL es de 30 mg/kg de metilprednisolona succinato de sodio administrados por vía I.V. durante un período no menor a 30 minutos. Esta dosis puede repetirse cada 4-6 horas por 48 horas.
En general, un tratamiento con altas dosis de corticoesteroides debe continuarse sólo hasta que la condición del paciente se haya estabilizado, usualmente no más allá de 48 a 72 horas.

En otras indicaciones la dosis inicial variará de 10 a 40 mg de metilprednisolona dependiendo de la enfermedad específica que se está tratando. Sin embargo, en ciertas situaciones contundentes, agudas o potencialmente mortales se puede justificar la administración de dosis que superan la habitual y pueden ser en múltiplos de las dosis orales.

Se debe enfatizar que los requerimientos posológicos son variables y deben individualizarse en base a la enfermedad objeto de tratamiento y la respuesta del paciente. Después de observar una respuesta favorable, se debe determinar la dosis adecuada de mantenimiento disminuyendo la dosis inicial del fármaco en pequeñas reducciones a adecuados intervalos de tiempo hasta que se obtenga la dosis más baja con la cual se mantiene una adecuada respuesta clínica. Las situaciones que pueden ameritar la ejecución de ajustes de la posología se encuentran los cambios en el estado clínico secundarios a remisiones o exacerbaciones en el proceso de la enfermedad, la capacidad de respuesta al fármaco que tenga cada paciente, y el efecto de la exposición del paciente a situaciones estresantes que no se encuentran directamente relacionadas con la enfermedad bajo tratamiento. En esta última situación puede ser necesario incrementar la posología del corticosteroide durante un período de tiempo consistente con la condición del paciente. Si se suspende el fármaco después de un tratamiento a largo plazo, se recomienda efectuar dicho retiro en forma gradual y no abruptamente.

SOLU-MEDROL debe administrarse por inyección intravenosa o intramuscular o por infusión intravenosa. En casos de emergencia se prefiere la inyección intravenosa.
Para administrar por vía intravenosa o intramuscular, preparar la solución como se indica.

Instrucciones

Frasco ampolla
En condiciones asépticas, agregar el diluyente al frasco con polvo estéril y mezclar. **Usar únicamente el diluyente provisto en el envase.**
Administrar la solución preparada dentro de las 48 horas siguientes.

Preparación de la solución para infusión I.V.
Para preparar la solución para infusión intravenosa, reconstituir primeramente el contenido del frasco ampolla como se indica arriba.
La medicación puede ser administrada en solución diluida, agregando la solución preparada, a una solución de dextrosa 5% en agua, o a una solución salina isotónica, o dextrosa 5% en solución salina isotónica.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 45 MESA DE ENTRADAS

En pacientes pediátricos, la dosis inicial de metilprednisolona puede variar según la enfermedad específica objeto de tratamiento. El rango de las dosis iniciales es de 0,11 a 1,6 mg/kg/día en tres o cuatro dosis divididas (3,2 a 48 mg/m^2 de área de superficie corporal/día).

El Instituto Nacional del Corazón, el Pulmón y la Sangre (NHLBI, *por sus siglas en inglés*) recomendó la posología para *prednisona, prednisolona o metilprednisolona* sistémica en pacientes pediátricos con asma que no puede controlarse con corticosteroides inhalables y broncodilatadores de larga duración es de 1 a 2 mg/kg/día en dosis únicas o divididas. Se recomienda además continuar con un tratamiento de corta duración o "de choque" hasta que el paciente alcance una tasa de flujo espiratorio máxima del 80% o hasta que se resuelvan los síntomas. Esto suele requerir de 3 a 10 días de tratamiento si bien puede llevar más tiempo. No hay evidencia de que la reducción de la dosis después de haber mejorado impida una recidiva.

La dosis puede reducirse en lactantes y niños si bien debe regularse más por la gravedad de la condición y la respuesta del paciente que por la edad o el peso corporal. No debe ser inferior a 0,5 mg por kg cada 24 horas.

La dosis debe disminuirse o suspenderse gradualmente cuando el fármaco se ha administrado por más de algunos días. Se debe suspender el tratamiento si se presentara un período de remisión espontánea en una afección crónica. Los análisis de laboratorio de rutina tales como análisis de orina, glucosa postprandial a las dos horas, la determinación de la presión arterial y el peso corporal y una radiografía de tórax se deben realizar a intervalos regulares durante el tratamiento prolongado. Se recomienda realizar radiografías del tracto gastrointestinal superior en pacientes con un antecedente de úlcera o dispepsia significativa.

Se ha demostrado que dosis diarias de 160 mg de metilprednisolona durante una semana seguido por 64 mg día por medio durante 1 mes fueron eficaces para el tratamiento de exacerbaciones de esclerosis múltiple (ver PRECAUCIONES, Neurológicas y psiquiátricas).

Para fines comparativos se indica a continuación la dosis equivalente en miligramos de los diferentes glucocorticoides:

Cortisona, 25	Triamcinolona, 4
Hidrocortisona, 20	Parametasona, 2
Prednisolona, 5	Betametasona, 0,75
Prednisona, 5	Dexametasona, 0,75
Metilprednisolona, 4	

Estas relaciones de dosis sólo se aplican a la administración oral o intravenosa de estos compuestos. Cuando estas sustancias o sus derivados se inyectan por vía intramuscular o en espacios articulares, sus propiedades relativas pueden verse ampliamente alteradas.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 46 MESA DE ENTRADAS

CONTRAINDICACIONES

SOLU-MEDROL está contraindicado en infecciones sistémicas fungoideas y en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o a algún componente de la formulación. Está contraindicado para la administración intratecal. Los informes de eventos médicos severos se han asociado con esta vía de administración.

Las preparaciones intramusculares de corticosteroides están contraindicadas para la púrpura trombocitopenia idiopática.

Está contraindicado el uso en lactantes prematuros debido a la presencia de alcohol bencílico en el diluyente.

ADVERTENCIAS

General

Las formulaciones con conservante contienen alcohol bencílico, que es potencialmente tóxico cuando se lo administra de manera local en el tejido neural. La exposición a cantidades excesivas de alcohol bencílico ha sido asociada a toxicidad (hipotensión, acidosis metabólica), particularmente en los recién nacidos, y a un aumento de la incidencia de kernicterus, especialmente en los prematuros pequeños. Los informes sobre muertes asociadas con la exposición a cantidades excesivas de alcohol bencílico han sido raros, principalmente en los bebés prematuros. La cantidad de alcohol bencílico que contienen los medicamentos suele considerarse insignificante en comparación con la de las soluciones acuosas que contienen dicho alcohol. Cuando se administran altas dosis de medicamentos que contienen este conservante, se debe tomar en cuenta la cantidad total de alcohol bencílico administrado. Se desconoce la relación entre las cantidades de alcohol bencílico y el desarrollo de toxicidad. Si el paciente requiere una dosis superior a la recomendada u otros medicamentos que contengan este conservante, el médico tratante debe considerar la carga metabólica diaria de alcohol bencílico que produce la combinación de dichas fuentes (ver PRECAUCIONES, Uso pediátrico).

La inyección de SOLU-MEDROL puede provocar cambios cutáneos y/o subcutáneos, como depresiones de la piel en el lugar de inserción de la aguja. Con el fin de minimizar la incidencia de atrofia cutánea o subcutánea, debe tenerse sumo cuidado para no exceder las dosis inyectables recomendadas. Debe evitarse la inyección en el músculo deltoides debido a la alta incidencia de atrofia subcutánea.

Las reacciones anafilactoides han sido raras en pacientes que reciben tratamiento con corticoesteroides (ver REACCIONES ADVERSAS).

En pacientes bajo terapia corticoidea sujetos a algún estado de stress inusual, un incremento en la dosis de corticoides de acción rápida está indicado antes, durante y después del episodio estresante.

Los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo sobre hemisuccinato de metilprednisolona, un corticoesteroide IV, mostró un aumento de la mortalidad temprana (a las 2 semanas) y tardía (a los 6 meses) en pacientes con traumatismo de cráneo que no presentaban otras indicaciones claras para el tratamiento con corticoesteroides. No deben usarse dosis altas de corticoesteroides sistémicos, incluido SOLU-MEDROL, en el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas.

Efectos cardíacos y renales

Los corticoesteroides en dosis promedio y altas pueden causar elevación de la tensión arterial, retención de sal y agua, y aumento de la excreción de potasio. Estos efectos tienen menos

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 47 MESA DE ENTRADAS

probabilidades de ocurrir con los derivados sintéticos, excepto cuando se los administra en dosis altas. A veces, es necesario restringir la ingesta de sal y agregar un complemento de potasio en la dieta. Todos los corticoesteroides aumentan la excreción de calcio.

Los informes médicos publicados sugieren una aparente asociación entre el uso de corticoesteroides y la rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo después de un infarto reciente de miocardio; por lo tanto, la corticoterapia debe usarse con mucha precaución en estos pacientes.

Efectos endócrinos
En pacientes con uso crónico de corticoesteroides, debe monitorearse la aparición de las siguientes afecciones: supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HPA), síndrome de Cushing e hiperglucemia.

Los corticoesteroides pueden producir una supresión reversible del eje HPA, con el potencial de insuficiencia de glucocorticoides después del retiro del tratamiento. La insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por fármacos puede minimizarse mediante una reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la interrupción del tratamiento; por lo tanto, en caso de aparición de episodios de estrés durante ese período, debe reinstituirse la terapia hormonal.

Infecciones
Generales
Los pacientes tratados con corticoesteroides son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos. Cuando se usan corticoesteroides, puede observarse disminución de la resistencia e incapacidad para localizar la infección. Las infecciones con patógenos (virales, bacterianos, fúngicos, protozoarios o helmínticos) en cualquier lugar del cuerpo pueden estar asociadas al uso de corticoesteroides ya sea solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Estas infecciones pueden ser leves, severas y, en ocasiones, fatales. Al aumentar las dosis de corticoesteroides, aumenta la tasa de incidencia de complicaciones infecciosas. Además, los corticoesteroides pueden enmascarar algunos signos de infección en curso. En presencia de infección local aguda, no deben administrarse vía intraarticular, intrabursal o intratendinosa para obtener efectos locales.

En un estudio con metilprednisolona succinato sódico no pudo establecerse su eficacia en el tratamiento del síndrome séptico y el shock séptico. No obstante, el estudio sugirió que el tratamiento de estas afecciones con succinato sódico de metilprednisolona puede aumentar el riesgo de mortalidad en ciertos tipos de pacientes (es decir, pacientes con niveles elevados de creatinina sérica o pacientes que desarrollan infecciones secundarias después del tratamiento con dicho fármaco).

Infecciones fúngicas
Los corticoesteroides pueden exacerbar las infecciones fúngicas sistémicas, por lo que no deben usarse en presencia de tales infecciones a menos que sean necesarios para controlar las reacciones medicamentosas. Se han informado casos de cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva secundarios al uso concomitante de anfotericina B e hidrocortisona (ver CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 48 MESA DE ENTRADAS

Patógenos especiales
Puede haber activación de una enfermedad latente o exacerbación de infecciones intercurrentes, incluidas las infecciones causadas por *Amoeba, Candida, Cryptococcus, Mycobacterium, Nocardia, Pneumocystis, Toxoplasma.*

Se recomienda descartar amebiasis latente o amebiasis activa antes de iniciar una terapia con corticoesteroides en pacientes que han pasado cierto tiempo en zonas tropicales o que padecen una diarrea inexplicable.

De modo similar, los corticoesteroides deben usarse con gran cuidado en pacientes con infestación por *Strongyloides* (nemátodo) confirmada o presunta. En tales pacientes, la inmunosupresión inducida por corticoesteroides puede llevar a hiperinfección por *Strongyloides* y diseminación con migración larval extendida, a menudo acompañada por enterocolitis severa y septicemia gram-negativa potencialmente mortal.

Los corticoesteroides no deben usarse en el tratamiento del paludismo cerebral. Actualmente, no existe evidencia de los beneficios de la corticoterapia en esta enfermedad.

Vacunación
La administración de vacunas con gérmenes vivos o vivos atenuados está contraindicada en pacientes que están recibiendo terapia con corticoesteroides a dosis inmunosupresoras. Está permitida la administración de vacunas con virus muertos o inactivados pero no puede predecirse la respuesta a este tipo de vacunas. En pacientes que reciben corticoesteroides, pueden indicarse procedimientos de inmunización como terapia de reemplazo, por ej., en la enfermedad de Addison.

Infecciones virales
La varicela y el sarampión pueden tener una evolución más seria o inclusive fatal en los pacientes pediátricos y adultos tratados con corticoesteroides. En los pacientes pediátricos y adultos que no han sufrido estas enfermedades, deben tomarse precauciones especiales para evitar la exposición. Se desconoce la contribución de la enfermedad subyacente y/o un tratamiento previo con corticoesteroides en el riesgo de infección. Si el paciente estuvo expuesto al virus de la varicela, debe indicarse profilaxis con inmunoglobulina.
En caso de exposición al virus de la varicela, debe indicarse profilaxis con inmunoglobulina de la varicela zoster (VZIG, *por sus siglas en inglés*). En caso de desarrollarse una varicela se puede considerar el tratamiento antiviral.

Tuberculosis
El uso de corticosteroides en tuberculosis activa debe ser restringido a aquellos casos de tuberculosis diseminada o fulminante en los cuales los corticoides son utilizados para el manejo de la enfermedad en asociación con un apropiado régimen antituberculoso.
Si los corticoides son indicados en pacientes con tuberculosis latente o reactivos a la tuberculina, se deben observar cuidadosamente ya que puede producirse una reactivación de la enfermedad. Ante una terapia corticoidea prolongada, este grupo de pacientes debe recibir quimioprofilaxis.

Efectos neurológicos
Los informes sobre eventos neurológicos severos se han asociado con la vía intratecal de administración (ver REACCIONES ADVERSAS).

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 49 MESA DE ENTRADAS

Efectos oftálmicos
El uso de corticoesteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores y glaucoma con posible daño de los nervios ópticos, y potenciar el establecimiento de infecciones secundarias debidas a bacterias, hongos o virus. Se desaconseja el uso de corticoesteroides orales en el tratamiento de la neuritis óptica porque puede aumentar el riesgo de nuevos episodios. Los corticoesteroides deben usarse con cuidado en pacientes con herpes ocular simple debido al riesgo de perforación de la córnea.

PRECAUCIONES
Generales
Este producto, como muchas otras formulaciones esteroideas, es sensible al calor. Por lo tanto, no debe utilizarse el autoclave para esterilizar la superficie exterior del vial.

Para controlar la enfermedad bajo tratamiento debe utilizarse la dosis de corticoesteroides más baja posible. Cuando la reducción de la dosis es posible, la reducción debe hacerse de manera gradual.

Dado que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides dependen de la dosis y de la duración del tratamiento, debe evaluarse la relación riesgo/beneficio para cada caso individual, no sólo en relación con la dosis y la duración sino también en relación con el tipo de terapia, diaria o intermitente, que debe implementarse.

Cardíacas y renales
Dado que los pacientes que reciben corticoesteroides pueden sufrir retención de sodio con edema resultante y pérdida de potasio, estos agentes deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión o insuficiencia renal.

Endócrinas
La insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por fármacos puede minimizarse mediante la reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la interrupción del tratamiento; por lo tanto, en episodios de estrés producidos durante ese período, la terapia hormonal debe reinstituirse. Debido a que la secreción de mineralocorticoides puede deteriorarse, es necesario administrar sal y/o un mineralocorticoide de manera concurrente.

La depuración metabólica de corticoesteroides está disminuida en los pacientes hipotiroideos y aumentada en los pacientes hipertiroideos. Los cambios en el estado tiroideo del paciente pueden necesitar un ajuste de dosis.

Gastrointestinales
Los esteroides deben ser utilizados con precaución en pacientes con úlceras pépticas latentes o activas, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente y colitis ulcerosa inespecífica, dado que pueden aumentar el riesgo de perforación. En pacientes que reciben corticoesteroides, los signos de irritación peritoneal secundarios a perforación gastrointestinal pueden ser mínimos o estar ausentes.

Musculoesqueléticas
Los corticoesteroides disminuyen la formación ósea y aumentan la reabsorción ósea tanto por su efecto sobre la regulación del calcio (es decir, disminuyendo la absorción e incrementando la

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 50 MESA DE ENTRADAS

excreción) como por la inhibición de la función osteoblástica. Esto, junto con la disminución en la matriz proteica del hueso secundaria a un aumento del catabolismo proteico, y una producción reducida de las hormonas sexuales, pueden llevar a la inhibición del crecimiento óseo en pacientes pediátricos y al desarrollo de osteoporosis a cualquier edad. Debe darse especial consideración a los pacientes con mayor riesgo de sufrir osteoporosis (por ejemplo, las mujeres posmenopáusicas) antes de iniciar una terapia con corticoesteroides.

Por lo general, no se recomienda aplicar inyecciones locales de esteroides en sitios previamente infectados.

Neurológicas y psiquiátricas
Estudios clínicos controlados han demostrado que los corticoides son efectivos en acelerar la resolución de las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, aunque no mostraron que los corticoides afecten la historia natural de la enfermedad o el resultado final. Los estudios muestran que se necesitan dosis relativamente altas de corticoesteroides para lograr efectos significativos (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Una miopatía aguda ha sido observada con el uso de altas dosis de corticoides, más frecuentemente en pacientes con desórdenes de la transmisión neuromuscular (por ej., miastenia gravis) o en pacientes que reciben concomitantemente bloqueantes neuromusculares (por ej., pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede involucrar músculos oculares y respiratorios y puede resultar en una cuadriparesia.
Pueden ocurrir también elevaciones de la creatinquinasa. La recuperación o mejoría clínica, luego de suspendido el tratamiento corticoideo puede requerir de semanas a años.
Trastornos psíquicos pueden aparecer con el uso de corticoides, que pueden ir desde euforia, insomnio, cambios de estado de ánimo, cambios de personalidad hasta depresión severa o francas manifestaciones psicóticas. Por otra parte, la existencia de inestabilidad emocional o tendencias psicóticas, pueden agravarse por el uso de corticoides.

Oftálmicas
La presión intraocular puede volverse elevada en algunos individuos. Si la terapia con esteroides se prolonga por más de 6 semanas, la presión intraocular debe monitorearse.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad
No se han llevado a cabo estudios adecuados en animales para determinar el potencial carcinogénico o mutagénico de los corticoesteroides.

Los esteroides pueden aumentar o disminuir la motilidad y el número de espermatozoides en algunos pacientes.

Embarazo
Se ha demostrado que los corticoesteroides tienen efectos teratogénicos en muchas especies cuando se los administra en dosis equivalentes a las dosis humanas. Los estudios con animales en los que se administraron corticoesteroides a ratones, ratas y conejas preñadas han mostrado un aumento de la incidencia de paladar hendido en la descendencia. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los corticoesteroides deben usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto. Los bebés nacidos de

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 51 MESA DE ENTRADAS

madres que han recibido corticoesteroides durante el embarazo deben ser monitoreados estrechamente para detectar signos de hipoadrenalismo.

Mujeres en período de lactancia
Cuando se los administra de manera sistémica, los corticoesteroides aparecen en la leche humana y podrían suprimir el crecimiento, interferir con la producción de corticoesteroides endógenos o causar otros efectos adversos. Dado el potencial de los corticoesteroides para causar reacciones adversas severas en los lactantes, se hace necesario decidir entre continuar con la lactancia o interrumpir el fármaco teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico
Este producto contiene alcohol bencílico como conservante.
El alcohol bencílico, un componente de este producto, ha sido asociado con eventos adversos serios y muerte, particularmente entre los pacientes pediátricos. El "síndrome de jadeo" (caracterizado por depresión del sistema nervioso central, acidosis metabólica, respiración con jadeo, y altos niveles de alcohol bencílico y sus metabolitos en sangre y orina) ha sido asociado con dosis de alcohol bencílico >99 mg/kg/día en recién nacidos normales y recién nacidos de bajo peso al nacer. Otros síntomas incluyen deterioro neurológico gradual, convulsiones, hemorragia intracraneal, alteraciones hematológicas, fragilidad de la piel, insuficiencia hepática y renal, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular. Aunque las dosis terapéuticas normales de este producto liberan cantidades de alcohol bencílico sustancialmente inferiores a las informadas en asociación con el "síndrome de jadeo", no se conoce la cantidad mínima de alcohol bencílico necesaria para desarrollar toxicidad. Los prematuros y los recién nacidos de bajo peso, así como los pacientes que reciben dosis altas, tienen más probabilidades de desarrollar toxicidad. Los médicos tratantes que administran este y otros medicamentos que contienen alcohol bencílico deben tener en cuenta la carga metabólica diaria de este alcohol sumando todas las fuentes.

La eficacia y seguridad de los corticoesteroides en la población pediátrica se basan en una bien establecida evolución de un efecto, que es similar en las poblaciones pediátricas y adultas. Los estudios publicados proporcionan evidencia de la eficacia y seguridad en el tratamiento del síndrome nefrótico (>2 años) y de las leucemias y los linfomas agresivos (>1 mes de edad). Otras indicaciones del uso pediátrico de los corticoesteroides, por ej., asma severo y respiración dificultosa, se basan en estudios adecuados y bien controlados conducidos en adultos bajo la premisa de que la evolución de las enfermedades y su fisiopatología se consideran sustancialmente similares en ambas poblaciones.

Los efectos adversos de los corticoesteroides en pacientes pediátricos son similares a los de los adultos (ver REACCIONES ADVERSAS). Al igual que los adultos, los pacientes pediátricos deben ser controlados cuidadosamente mediante mediciones frecuentes de la tensión arterial, el peso, la altura y la presión intraocular, así como con una evaluación clínica de la presencia de infecciones, trastornos psicosociales, tromboembolia, úlceras pépticas, cataratas y osteoporosis. Los pacientes pediátricos tratados con corticoesteroides a través de cualquier vía, incluidos los corticoesteroides de administración sistémica, pueden experimentar una reducción en su velocidad de crecimiento. Este impacto negativo de los corticoesteroides en el crecimiento ha sido observado a dosis sistémicas bajas y en la falta de evidencia de supresión del eje HPS en las pruebas de laboratorio (es decir, estimulación de la cosintropina y niveles plasmáticos basales de cortisol). Por lo tanto, la velocidad de crecimiento puede ser un indicador más sensible de exposición sistémica a corticoesteroides en pacientes pediátricos que algunas de las pruebas de la función del eje de HPA

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 52 MESA DE ENTRADAS

usadas habitualmente. Debe monitorearse el crecimiento lineal de los pacientes pediátricos tratados con corticoesteroides y sopesarse los efectos potenciales del tratamiento prolongado sobre el crecimiento respecto de los beneficios clínicos obtenidos y la disponibilidad de alternativas terapéuticas. Con el fin de minimizar los efectos potenciales de los corticoesteroides en el crecimiento, debe ajustarse la dosis de la población pediátrica a la dosis efectiva más baja.

Uso geriátrico
Los estudios clínicos no incluyeron una cantidad de pacientes de 65 años o más suficiente para determinar si su respuesta al tratamiento es diferente a la respuesta de los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no identificaron diferencias en las respuestas de estos dos grupos etarios. En general, la selección de la dosis para los pacientes de más edad debe ser cautelosa; usualmente, comienza en los niveles más bajos del espectro de dosis, reflejando la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Información para pacientes
Debe advertirse a los pacientes que no interrumpan el uso de corticoesteroides de manera abrupta o sin supervisión médica, que comuniquen al personal médico tratante que están tomando este tipo de medicamentos y que soliciten asesoramiento médico inmediato cuando desarrollen fiebre u otros signos de infección.

Debe advertirse a las personas que toman corticoesteroides que eviten exponerse a enfermedades como la varicela y el sarampión. En caso de que hayan estado expuestos a estas enfermedades, debe aconsejárseles que busquen asesoramiento médico sin demoras.

Interacciones medicamentosas
Aminoglutetimida: La aminoglutetimida puede causar una pérdida de la supresión adrenal inducida por corticoesteroides.

Anfotericina B inyectable y agentes depletores de potasio: Cuando los corticoesteroides se coadministran con agentes depletores de potasio (es decir, anfotericina B, diuréticos), debe controlarse estrechamente el desarrollo de hipocalemia. Se han informado casos en los que el uso concomitante de anfotericina B e hidrocortisona fue seguido por cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva.

Antibióticos: Se ha informado que los macrólidos causan una disminución significativa en la depuración de los corticoesteroides.

Anticolinesterásicos: El uso concomitante de anticolinesterásicos y corticoesteroides puede producir una severa debilidad en pacientes con miastenia grave. De ser posible, los anticolinesterásicos deben retirarse al menos 24 horas antes de iniciar la terapia con corticoesteroides.

Anticoagulantes orales: La coadministración de corticoesteroides y warfarina usualmente produce una inhibición de la respuesta a la warfarina, aunque algunos informes han resultado contradictorios. Por lo tanto, deben monitorearse los índices de coagulación de manera frecuente para mantener el efecto anticoagulante deseado.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 53 MESA DE ENTRADAS

Antidiabéticos: Dado que los corticoesteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en sangre, puede necesitarse un ajuste de dosis de los agentes antidiabéticos.

Fármacos antituberculosos: Puede haber una disminución en las concentraciones séricas de isoniazida.

Colestiramina: La colestiramina puede incrementar la depuración de los corticoesteroides.

Ciclosporina: Puede incrementarse la actividad de la ciclosporina y los corticoesteroides cuando se los administra concurrentemente. Se han informado convulsiones con este uso concomitante.

Glucósidos digitálicos: Los pacientes que reciben glucósidos digitálicos pueden tener un mayor riesgo de arritmia debida a hipocalemia.

Estrógenos, incluidos los anticonceptivos orales: Los estrógenos pueden disminuir el metabolismo hepático de ciertos corticoesteroides y, de ese modo, aumentar sus efectos.

Inductores de las enzimas hepáticas (por ej., barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, rifampina): Los fármacos que incucen la actividad enzimática del citocromo P450 3A4 pueden aumentar el metabolismo de los corticoesteroides y, por tanto, requerir un aumento de la dosis de estos fármacos.

Inhibidores de las enzimas hepáticas (por ej., ketoconazol, macrólidos, como la eritromicina y la troleandomicina): Los fármacos que inhiben el citocromo P450 3A4 tienen el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de corticoesteroides.

Ketoconazol: Se ha informado que el ketoconazol disminuye significativamente el metabolismo de ciertos corticoesteroides en más del 60%, lo que aumenta el riesgo de aparición de efectos colaterales.

Antinflamatorios no esteroideos (AINE): El uso concomitante de aspirina (u otros antinflamatorios no esteroideos) y corticoesteroides aumenta el riesgo de efectos colaterales gastrointestinales. La combinación de aspirina y corticoesteroides debe administrarse con cuidado en pacientes con hipoprotrombinemia. La depuración de salicilatos puede incrementarse con el uso concurrente de corticoesteroides.

Pruebas cutáneas: Los corticoesteroides pueden suprimir las reacciones a las pruebas cutáneas.

Vacunas: Los pacientes bajo corticoterapias prolongadas pueden exhibir una disminución de la respuesta a los toxoides y a las vacunas vivas o inactivadas debido a la inhibición de la respuesta a los anticuerpos. Los corticoesteroides también pueden potenciar la replicación de algunos organismos contenidos en las vacunas vivas atenuadas. De ser posible, debe posponerse la administración rutinaria de vacunas o toxoides hasta que la corticoterapia haya sido interrumpida (ver ADVERTENCIAS, *Vacunación*).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas con SOLU-MEDROL u otros corticosteroides:

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 54 MESA DE ENTRADAS

Reacciones alérgicas: Alergia o reacciones de hipersensibilidad, reacción anafilactoidea, anafilaxis, angioedema.

Reacciones cardiovasculares: Bradicardia, paro cardíaco, arritmias cardíacas, cardiomegalia, insuficiencia circulatoria grave, insuficiencia cardíaca congestiva, embolia grasa, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica en bebés prematuros, rotura miocárdica secundaria a infarto de miocardio reciente (ver ADVERTENCIAS), edema pulmonar, síncope, taquicardia, tromboembolismo, tromboflebitis, vasculitis.

Reacciones dermatológicas: Acné, dermatitis alérgica, sensación de quemazón u hormigueo (especialmente en la zona perineal después de la inyección intravenosa), atrofia cutánea y subcutánea, piel seca y escamosa, petequias y equimosis, edema, eritema, hiperpigmentación, deterioro de la cicatrización de heridas, aumento de sudoración, rash, absceso estéril, estrías, supresión de las reacciones a las pruebas cutáneas, fragilidad de la piel, adelgazamiento del cuero cabelludo, urticaria.

Reacciones endócrinas: Disminución de la tolerancia a los carbohidratos y la glucosa, desarrollo del estado cunshigoide, glicosuria, hirsutismo, hipertricosis, aumento de los requerimientos de insulina o hipoglucemiantes orales en diabéticos, manifestación de diabetes mellitus latente, irregularidades menstruales, ausencia de respuesta secundaria adrenocortical e hipofisaria (particularmente en momentos de estrés, como un traumatismo, una cirugía o una enfermedad), supresión del crecimiento en niños.

Alteraciones en líquidos y electrolitos: Insuficiencia cardíaca congestiva en los pacientes susceptibles, retención de líquidos, alcalosis hipocalémica, pérdida de potasio, retención de sodio.

Reacciones gastrointestinales: Distensión abdominal, disfunción del intestino/la vejiga (secundaria a administración intratecal), elevación de los niveles de las enzimas hepáticas en suero (usualmente reversible después de la interrupción del fármaco), hepatomegalia, aumento del apetito, náuseas, pancreatitis, úlcera péptica con posible perforación y hemorragia, perforación del intestino grueso y delgado (particularmente en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria), esofagitis ulcerativa.

Reacciones metabólicas: Balance nitrogenado negativo debido al catabolismo de proteínas.

Reacciones músculoesqueléticas: Necrosis aséptica de las cabezas del fémur y el húmero, artropatía neuropática de Charcot, pérdida de masa muscular, debilidad muscular, osteoporosis, fracturas patológicas de los huesos largos, enrojecimiento posterior a la inyección (después del uso intraarticular), miopatía esteroidea, ruptura tendinosa, fracturas por compresión vertebral.

Reacciones neurológicas: Convulsiones, depresión, inestabilidad emocional, euforia, cefalea, aumento de la presión intracraneal con papiledema (Pseudotumor cerebral), usualmente después de la interrupción del tratamiento, insomnio, cambios de humor, neuritis, neuropatía, parestesia, cambios de personalidad, trastornos psíquicos, vértigo. Aracnoiditis, paraparesia/paraplegia, y trastornos sensoriales ocurridos después de la administración intratecal (ver ADVERTENCIAS, Neurológicos).

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 55 MESA DE ENTRADAS

Reacciones oftálmicas: Exoftalmos, glaucoma, aumento de la presión intraocular, catarata subcapsular posterior, instancias infrecuentes de ceguera asociadas a inyecciones perioculares.

Otras: Depósitos anormales de grasa, disminución de la resistencia a las infecciones, hipo, aumento o disminución de la motilidad y el número de espermatozoides, infecciones en el lugar de la inyección secundarias a administración no estéril (ver ADVERTENCIAS), malestar general, "cara de luna", aumento de peso.

SOBREDOSIFICACIÓN

El tratamiento de la sobredosis aguda se realiza mediante terapias sintomáticas y de apoyo. Para evitar la sobredosis crónica en casos de enfermedad severa que requieren corticoterapia prolongada, la dosificación del corticoesteroide puede reducirse sólo temporalmente, o puede introducirse un tratamiento de días alternos.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIÓN

SOLU-MEDROL 500 mg
Frasco ampolla y diluyente: Cada envase contiene 1 frasco ampolla con polvo estéril y 1 frasco ampolla con diluyente (8 ml).

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente controlada entre 20°C y 25°C. Proteger de la luz.
La solución reconstituida es estable durante 48 hs, conservada a temperatura ambiente controlada entre 20°C y 25°C.
No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 33.952.

Elaborado por: Pharmacia & Upjohn Company
Kalamazoo, Michigan, EE.UU.

Importado por: PFIZER S.R.L.
Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../...
LPD: 22/May/2012

Para mayor información sobre el producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.