# PREDI-MEDROL®

# (acetato de metilprednisolona)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Suspensão injetável

40 mg/mL

# PREDI-MEDROL®

acetato de metilprednisolona

**Suspensão injetável**

**IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**
Suspensão injetável 40 mg/mL: embalagem contendo 1 frasco-ampola de 2 mL.

**USO INTRAMUSCULAR, INTRASSINOVIAL, INTRALESIONAL OU INTRARRETAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**
Cada mL contém:
acetato de metilprednisolona ..... 40 mg
Veículo: macrogol, polissorbato 80, fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, álcool benzílico, cloreto de sódio e água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1.INDICAÇÕES**
**PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR**
Quando a terapia oral não é factível e a potência, a dose e a via de administração do produto o tornam mais apropriado ao tratamento da doença, o uso intramuscular de PREDI-MEDROL (acetato de metilprednisolona) está indicado em:

**1. Distúrbios endócrinos**
- insuficiência adrenocortical primária ou secundária (o medicamento de eleição é a hidrocortisona ou a cortisona; análogos sintéticos podem ser utilizados em associação com mineralocorticoides quando aplicável; a suplementação com mineralocorticoides é de especial importância nos primeiros anos de vida);
- insuficiência adrenocortical aguda (o medicamento de eleição é a hidrocortisona ou a cortisona; quando se usa análogos sintéticos, pode ser necessária a suplementação com mineralocorticoides);
- hiperplasia adrenal congênita;
- hipercalcemia associada ao câncer;
- tiroidite não supurativa.

**2. Distúrbios reumáticos**
Como terapia adjuvante para administração a curto prazo (para ajudar o paciente a superar um episódio agudo ou uma exacerbação) em:
- osteoartrite pós-traumática;
- epicondilite;
- sinovite de osteoartrite;
- tenossinovite aguda não específica;
- artrite reumatoide, incluindo artrite reumatoide juvenil (casos selecionados podem exigir terapia de manutenção com doses baixas)
- artrite psoriática;
- artrite gotosa aguda;
- espondilite anquilosante;
- bursite aguda ou subaguda.

**3. Doenças do colágeno**
Durante uma exacerbação ou como terapia de manutenção em casos selecionados de:
- lúpus eritematoso sistêmico;
- dermatomiosite sistêmica (polimiosite);
- cardite reumática aguda.

**4. Doenças dermatológicas**
- pênfigo;
- dermatite herpetiforme bolhosa;
- eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson);
- dermatite seborreica grave;
- dermatite esfoliativa;
- micose fungoide;
- psoríase grave.

**5. Estados alérgicos**
Controle de condições alérgicas graves ou incapacitantes, não responsivas ao tratamento convencional, em:
- asma brônquica;
- reações de hipersensibilidade a medicamentos;
- dermatite de contato;
- reações de pós-transfusões, tipo urticária;
- dermatite atópica;
- edema agudo não infeccioso de laringe (epinefrina é o fármaco de primeira escolha);
- doença do soro.

**6. Doenças oftálmicas**
Processos inflamatórios e alérgicos crônicos e agudos graves, envolvendo os olhos, tais como:
- herpes zoster oftálmico;
- reações de hipersensibilidade a medicamentos;
- irite, iridociclite;

- inflamação da câmara anterior;
- coriorretinite;
- conjuntivite alérgica;
- uveíte posterior difusa;
- úlceras marginais da córnea de origem alérgica;
- neurite óptica;
- queratite.

**7. Doenças gastrintestinais**

Para auxiliar o paciente durante um período crítico da doença em casos de:
- colite ulcerativa (terapia sistêmica);
- enterite regional (terapia sistêmica).

**8. Doenças respiratórias**
- tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada, quando usado concomitantemente com quimioterapia antituberculose apropriada
- sarcoidose sintomática;
- beriliose;
- síndrome de Loeffler que não pôde ser controlada por outros meios;
- pneumonite por aspiração.

**9. Distúrbios hematológicos**
- anemia hemolítica adquirida (autoimune);
- eritroblastopenia;
- trombocitopenia secundária em adultos;
- anemia congênita hipoplástica (eritroide).

**10. Doenças neoplásicas**

No tratamento paliativo de:
- leucemias e linfomas;
- leucemia aguda da infância.

**11. Estados edematosos**

Para induzir diurese ou remissão de proteinúria na síndrome nefrótica, sem uremia, do tipo idiopático ou aquela devido ao lúpus eritematoso.

**12. Miscelânea**
- meningite tuberculosa com bloqueio subaracnoide ou bloqueio iminente quando utilizado conjuntamente com quimioterapia antituberculose apropriada;
- triquinose com envolvimento neurológico ou miocárdico.

**PARA ADMINISTRAÇÃO INTRASSINOVIAL OU EM PARTES MOLES (incluindo periarticular e intrabursal) (ver item "5. Advertências e precauções")**

PREDI-MEDROL é indicado como terapia auxiliar para administração a curto prazo (para ajudar o paciente a superar um episódio agudo ou exacerbação) em:
- sinovite de osteoartrite;
- epicondilite;
- artrite reumatoide;
- tenossinovite aguda não específica;
- bursite aguda e subaguda;
- osteoartrite pós-traumática;
- artrite gotosa aguda.

**PARA ADMINISTRAÇÃO INTRALESIONAL**

PREDI-MEDROL é indicado para uso intralesional nas seguintes condições:
Queloides, lesões hipertróficas infiltradas, inflamatórias de:
- Líquen plano, placas psoriáticas;
- Lúpus eritromatoso discoide;
- *Necrobiosis lipodica diabeticorum;*
- Granuloma anular;
- *Lichen simplex chronicus* (neurodermatite);
- Alopecia areata.

PREDI-MEDROL também pode ser útil em tumores císticos de aponeurose ou tendão (gânglios).

**PARA ADMINISTRAÇÃO INTRARRETAL**

Casos de colite ulcerativa.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

O acetato de metilpredniosolona mostrou-se eficaz no tratamento da artrite reumatoide, inclusive da forma juvenil e da artrite idiopática. [1-7]

A metilprednisolona administrada em pulsos endovenosos foi demonstrado ser efetivo no tratamento da artrite reumatoide,[1-7] incluindo a artrite juvenil idiopática. Alguns estudos demonstraram que este tratamento pode trazer grande benefício quando administrado com uma droga antirreumatológica modificadora da doença (*disease-modifying antirheumatic drug*: DMARD),[1,2,4] embora outros estudos tenham demonstrado que a adição de metilprednisolona à uma terapia já existente não teve efeito benéfico extra.[6] Uma baixa dose comparativamente de 100 mg foi demonstrada ser tão efetiva quanto 1 g, em um estudo.[3] Doses mensais de metilprednisolona por injeção intramuscular também foram efetivas como terapia adjunta.[8]

Um estudo preliminar em crianças encontrou que pulsos endovenosos de metilprednisolona 30 mg/kg são efetivos no tratamento da artrite juvenil idiopática.[7] (última revisão: 2010-07-28).

Pulsos endovenosos de metilprednisolona imunossuprimem pacientes com lesões de órgãos ou ameaça a vida devido ao lúpus eritematoso sistêmico.[9]

O acetato de metilpredniosolona apresentou eficácia no tratamento das manifestações clínicas do lúpus eritematoso sistêmico.[9]

O acetato de metilpredniosolona mostrou eficácia no tratamento de distúrbios hematológicos, tais como: aplasia de células vermelhas, hemangioma e síndrome de Kasabch-Merritt.[10,11]

**Referências bibliográficas**

1. Walters HT, Cawley MID. Combined suppressive drug treatment in severe refractory rheumatoid disease: an analysis of the relative effects of parenteral methylprednisolone, cyclophosphamide and sodium aurothiomalate. Ann Rheum Dis 1988; 47: 924-9. (PubMed id:3144941)
2. Smith MD, *et al*. The clinical and immunological effects of pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis I: clinical effects. J Rheumatol 1988; 15: 229-32. (PubMed id:3361534)
3. Igelhart IW, *et al*. Intravenous pulsed steroids in rheumatoid arthritis: a comparative dose study. J Rheumatol 1990; 17: 159-62. (PubMed id:2319516)
4. Smith MD, *et al*. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: unproved therapy, unjustified therapy, or effective adjunctive treatment? Ann Rheum Dis 1990; 49: 265-7. (PubMed id:2187419)
5. Kapisinszky N, Keszthelyi B. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1990; 49: 567-8. (PubMed id:2383086)
6. Hansen TM, *et al*. Double blind placebo controlled trial of pulse treatment with methylprednisolone combined with disease modifying drugs in rheumatoid arthritis. BMJ 1990; 301: 268-70. (PubMed id:2202458).
7. Adebajo AO, Hall MA. The use of intravenous pulsed methylprednisolone in the treatment of systemic-onset juvenile chronic arthritis. Br J Rheumatol 1998; 37: 1240-2. (PubMed id:9851278)
8. Corkill MM, *et al*. Intramuscular depot methylprednisolone induction of chrysotherapy in rheumatoid arthritis: a 24-week randomized controlled trial. Br J Rheumatol 1990; 29: 274-9. (PubMed id:2198977)
9. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 2003; 32: 370-7.
10. Özsoylu S, et al. Megadose methylprednisolone therapy for Kasabach-Merritt syndrome. J Pediatr 1996; 129: 947.
11. Kadikoylu G, *et al*. High-dose methylprednisolone therapy in pure red cell aplasia. Ann Pharmacother 2002; 36: 55-8.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Propriedades farmacodinâmicas**

A metilprednisolona é um potente anti-inflamatório esteroide. Tem maior potência anti-inflamatória do que prednisolona e menos tendência do que prednisolona para induzir a retenção de sódio e água.

**Propriedades farmacocinéticas**

**Absorção**

Um estudo realizado internamente com oito voluntários determinou a farmacocinética de uma dose única de 40 mg por via intramuscular de acetato de metilprednisolona. A média das concentrações plasmáticas individuais de pico foi de 14,8 ± 8,6 ng/mL, a média dos tempos individuais de pico foi de 7,25 ± 1,04 horas, e a média da área sob a curva (AUC) foi de 1.354,2 ± 424,1 ng/mL x horas (Dia 1-21).

**Distribuição**

A metilprednisolona é distribuída amplamente nos tecidos, atravessa a barreira hematoencefálica e é também excretada no leite materno. Seu volume aparente de distribuição é de aproximadamente 1,4 L/kg. A ligação de metilprednisolona às proteínas plasmáticas em humanos é de aproximadamente 77%.

**Metabolismo**

Em humanos, a metilprednisolona é metabolizada no fígado para metabólitos inativos, os mais importantes são 20α-hidroximetilprednisolona e 20β-hidroximetilprednisolona. O metabolismo no fígado ocorre principalmente através da enzima CYP3A4 (para obter uma lista de interações medicamentosas com base no metabolismo mediado pela CYP3A4, ver item "6. Interações medicamentosas").

A metilprednisolona, como muitos substratos da CYP3A4, também pode ser um substrato para a glicoproteína-P, uma proteína transportadora de "fitas" de ligação de ATP, influenciando a distribuição nos tecidos e as interações com outros medicamentos.

**Eliminação**

A meia-vida de eliminação média para a metilprednisolona total está na faixa de 1,8 a 5,2 horas.

Seu *clearance* total é de aproximadamente 5 a 6 mL/min/kg.

**Dados de segurança pré-clínicos**

Não foram identificados riscos inesperados com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas. As toxicidades observadas nos estudos de dose repetida são aquelas cuja ocorrência é esperada com a exposição contínua a esteroides adrenocorticais exógenos.

**Potencial carcinogênico**

A metilprednisolona não foi formalmente avaliada em estudos de carcinogenicidade em roedores. Resultados variáveis vêm sendo obtidos com outros glicorticoides testados para a carcinogenicidade em camundongos e ratos. No entanto, após a administração oral com água filtrada a ratos machos, os dados publicados indicam que vários glicocorticoides relacionados, incluindo a budesonida, prednisolona e acetonido de triamcinolona podem aumentar a incidência de adenomas e carcinomas hepatocelulares. Esses efeitos tumorigênicos ocorerram em doses menores que as doses clínicas típicas na base de $mg/m^2$.

**Potencial mutagênico**

A metilprednisolona não foi formalmente avaliada para genotoxicidade. No entanto o sulfonato de metilprednisolona, que é estruturalmente semelhante à metilprednisolona, não foi mutagênico com ou sem ativação metabólica em S*almonela typhimurium* a 250 até 2.000 μg/placa, ou em um ensaio de mutação genética e células de mamíferos, usando células de ovário de hamster chinês a 2.000 até 10.000 μg/mL. O suleptanato de metilprednisolona não induziu o DNA sintético em hepatócitos primários de ratos a 5 até 1000 μg/mL. Além disso, uma análise de dados publicados indica que a farnesilato de prednisolona (PNF), o qual a estrutura molecular é similar a metilprednisolona, não foi mutagênico com ou sem ativação metabólica em *Salmonella typhimurium* e de *Echerichia coli* a 321 até 5.000 μg/placa. Numa linha de células de fibroblastos de hamster chinês, a FNP produziu um leve aumento na incidência de aberrações cromossômicas estruturais com ativação metabólica na maior concentração testada 1.500 μg/mL.

**Toxicidade reprodutiva**

Os corticosteroides demonstraram reduzir a fertilidade quando administrados a ratos. Ratos machos foram administrados com doses de corticosterona de 0, 10 e 25 mg/kg/dia, por injeção subcutânea uma vez por dia por 6 semanas e acasalaram fêmeas não tratadas. A dose mais elevada foi reduzida para 20 mg/kg/dia depois de 15 dias. Foram observadas diminuições tampões copulatórios, os quais podem ser secundária à diminuição do peso dos órgãos acessórios. Os números de implantação e fetos vivos foram reduzidos.

Os corticosteroides mostraram ser teratogênicos em diversas espécies ao serem ministrados em dosagens equivalentes às dosagens humanas. Em estudos sobre a reprodução animal, os glicocorticoides (como a metilprednisolona) demonstraram o aumento do incidente de malformações (fissuras palatinas, malformações ósseas), letalidade embrionária fetal (por exemplo, aumento da reabsorção) e retardo do crescimento intrauterino.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

PREDI-MEDROL é contraindicado a:

- pacientes com infecções sistêmicas por fungos;
- pacientes com hipersensibilidade conhecida à metilprednisolona ou a qualquer componente da formulação.

**Este medicamento é contraindicado para uso por via intravenosa, intratecal e epidural.**

A administração de vacinas de vírus vivo ou vírus vivo atenuado é contraindicada em pacientes que recebem doses imunossupressoras de corticosteroides.

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Este produto não é apropriado para doses múltiplas. Após administração da dose desejada, qualquer suspensão remanescente deve ser descartada.

Enquanto os cristais de esteroides suprarrenais suprimem a reação inflamatória na derme, sua presença pode causar a desintegração dos elementos celulares e alterações físico-químicas na substância fundamental do tecido conectivo. As alterações dérmicas e subdérmicas resultantes, que ocorrem raramente, podem formar depressões cutâneas no local da injeção. O grau em que essa reação ocorre varia com a quantidade de esteroide injetado. A regeneração geralmente se completa em alguns meses ou após todos os cristais do esteroide serem absorvidos.

Para que a incidência de atrofia dérmica ou subdérmica possa ser minimizada, deve-se ter cautela para não ultrapassar as doses recomendadas. Sempre que possível, pequenas e múltiplas injeções devem ser aplicadas na área da lesão. A técnica de aplicação intrassinovial ou intramuscular deve incluir precauções contra injeção ou vazamento dentro da derme. Deve ser evitada a injeção no músculo deltoide por causa da alta incidência de atrofia subcutânea.

O acetato de metilprednisolona não deve ser administrado por qualquer outra via além daquelas listadas no item "1. Indicações." É muito importante que, durante a administração do acetato de metilprednisolona, técnicas apropriadas sejam utilizadas e que se assegure a correta localização do fármaco.

Eventos médicos graves foram relatados em associação com as vias de administração intratecal/epidural (ver item "9. Reações adversas"). É preciso tomar as medidas apropriadas para evitar uma injeção intravascular.

**Advertências e precauções gerais**

**As seguintes precauções adicionais se aplicam a corticoides por via parenteral**

A injeção intrassinovial de corticosteroides pode produzir tanto efeitos locais como sistêmicos.

É necessário um exame apropriado do líquido articular, a fim de excluir processos sépticos.

Aumento acentuado da dor, acompanhado de edema local, limitação da mobilidade articular, febre e mal-estar são indicativos de artrite séptica. Na ocorrência desta complicação e sendo confirmado o diagnóstico de sepse, deve ser instituída terapia antimicrobiana adequada.

Deve-se evitar injeção local de esteroides em articulação infectada previamente.

Os corticosteroides não devem ser injetados em articulações instáveis.

É necessário técnica estéril para evitar infecções ou contaminação.

Deve-se ter em mente que a taxa de absorção com a administração intramuscular é mais lenta.

**Efeitos imunossupressores / susceptibilidade aumentada a infecções**

Os corticosteroides podem aumentar a suscetibilidade a infecções, mascarar sinais de infecção, havendo, também, a possibilidade de surgirem novas infecções durante o tratamento. Pode, ainda, haver diminuição da resistência e incapacidade para localizar infecções. Infecções com qualquer patógeno, incluindo organismos virais, bacterianos, fúngicos, protozoários e helmínticos, em qualquer local do corpo, podem estar associadas ao uso isolado de corticosteroides ou em combinação com outros agentes imunossupressores que afetem a imunidade celular ou humoral, ou a função neutrofílica. Essas infecções podem ser leves, mas podem também ser graves e, às vezes, fatais. Com doses maiores de corticosteroides, a taxa de ocorrência de complicações infecciosas aumenta.

Não deve ser utilizada a administração intrassinovial, intrabursal ou intratendinosa para obtenção de efeito local na presença de infecção aguda.

As pessoas que estão recebendo medicamentos que suprimem o sistema imunológico são mais susceptíveis a infecções do que os indivíduos saudáveis. A varicela e o sarampo, por exemplo, podem ter um curso mais grave ou serem até fatais em crianças ou adultos não imunes sendo tratados com corticosteroides.

A administração de vacinas de micro-organismos vivos ou atenuados é contraindicada a pacientes recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides. Vacinas de micro-organismos mortos ou inativadas podem ser administradas a pacientes recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides, no entanto, a resposta a tais vacinas pode ser diminuída. Os procedimentos de imunização preconizados podem ser realizados em pacientes recebendo doses não imunossupressoras de corticosteroides.

O uso de corticosteroides em tuberculose ativa deve ser restrito aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nos quais se usa corticoide em associação a um regime antituberculose adequado.

Quando os corticoides forem indicados em pacientes com tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, vigilância cuidadosa é necessária, já que pode ocorrer reativação da enfermidade. Durante terapia prolongada com corticosteroides, estes pacientes deverão receber quimioprofilaxia.

Foi relatado Sarcoma de Kaposi em pacientes recebendo terapia com corticosteroides. A descontinuação dos corticosteroides pode resultar em remissão clínica.

O papel dos corticosteroides no choque séptico é controverso com os primeiros estudos relatando tanto efeitos benéficos como prejudiciais. Mais recentemente, sugeriu-se que os corticosteroides suplementares seriam benéficos em pacientes com choque séptico estabelecido que apresentem insuficiência suprarrenal. No entanto, seu uso de rotina no choque séptico não é recomendado. Uma

revisão sistemática da administração de curto prazo dos corticosteroides de alta dose não proporciona suporte ao uso dos mesmos. No entanto, as meta-análises e uma revisão sugerem que os prazos mais longos (5-11 dias) da administração de corticosteroide em dose baixa podem reduzir a mortalidade, principalmente nos pacientes com choque séptico dependente de vasopressor.

**Efeitos do sistema imunológico**
Podem ocorrer reações alérgicas. Devido à ocorrência de raros casos de reações do tipo cutâneas e reações anafiláticas/anafilactoide em pacientes sob terapia, deverão ser tomadas medidas adequadas de precaução antes da administração, especialmente quando o paciente apresentar histórico de alergia a qualquer fármaco.

**Efeitos endócrinos**
Em pacientes sob terapia com corticosteroides, sujeitos a estresse incomum, recomenda-se aumentar a dose dos corticosteroides de ação rápida antes, durante e após a situação de estresse.
Doses farmacológicas de corticosteroides administradas por períodos prolongados podem resultar em supressão hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (insuficiência adrenocortical secundária). O grau e duração da insuficiência adrenocortical produzida é variável entre os pacientes e depende da dose, frequência, tempo de administração e duração da terapia de glicocorticoide. Este efeito pode ser minimizado pelo uso de terapia em dias alternados.
Além disso, a insuficiência suprarrenal aguda levando a um resultado fatal pode ocorrer se os glicocorticoides são retirados abruptamente.
Portanto, a insuficiência adrenocortical secundária induzida por medicamentos pode ser minimizada pela redução gradual da dosagem. Este tipo de insuficiência relativa pode persistir por meses após a descontinuação da terapia e, portanto, a terapia hormonal deve ser reinstituída em qualquer situação de estresse que ocorra durante esse período.
A "síndrome de abstinência" de esteroide aparentemente não relacionada à insuficiência adrenocortical, também pode ocorrer após a descontinuação abrupta dos glicocorticoides. Esta síndrome inclui sintomas tais como anorexia, náusea, vômito, letargia, cefaleia, febre, dores articulares, descamação, mialgia, perda de peso, e/ou hipotensão. Considera-se que estes efeitos são devidos à mudança súbita na concentração de glicocorticoides, no lugar de baixos níveis de corticosteroides.
Como os glicocorticoides podem produzir ou agravar a síndrome de Cushing, os glicocorticoides devem ser evitados em pacientes com doença de Cushing.
Existe um efeito aumentado dos corticosteroides em pacientes com hipotireoidismo.

**Metabolismo e nutrição**
Os corticosteroides, incluindo a metilprednisolona, podem aumentar a glicemia sanguínea, piorar o diabetes pré-existente, e predispor aqueles em terapia de corticosteroide de longo prazo para *diabetes mellitus*.

**Efeitos psiquiátricos**
Podem aparecer distúrbios psíquicos quando são usados corticosteroides, variando desde euforia, insônia, alterações do humor, alterações de personalidade e depressão grave a manifestações psicóticas francas. Além disso, a instabilidade emocional ou as tendências psicóticas existentes podem ser agravadas pelos corticosteroides.
Reações psiquiátricas adversas potencialmente graves podem ocorrer com esteroides sistêmicos. Os sintomas surgem tipicamente dentro de poucos dias ou semanas do início do tratamento. A maioria das reações apresentam recuperação após a redução ou retirada da dose, embora possa ser necessário tratamento específico. Foram relatados efeitos psicológicos após a retirada de corticosteroides, sendo sua frequência desconhecida. Os pacientes / responsáveis pelos cuidados devem ser incentivados a procurar ajuda médica se o paciente apresenta sintomas psicológicos, especialmente se houver suspeita de humor deprimido ou ideação suicida. Os pacientes / responsáveis pelos cuidados devem estar atentos aos possíveis distúrbios psiquiátricos que podem ocorrer durante ou imediatamente após a diminuição gradual / retirada da dose de esteroides sistêmicos.

**Efeitos sobre o sistema nervoso**
Os corticosteroides devem ser usados com precaução em pacientes com distúrbios convulsivos.
Os corticosteroides devem ser usados com precaução em pacientes com miastenia grave (ver também os comentários sobre miopatia em “Efeitos musculoesqueléticos” neste item).
Houve relatos de lipomatose epidural em pacientes que estavam tomando corticosteroides, geralmente durante longos períodos de tempo e em altas dosagens.

**Efeitos oculares**
O uso prolongado de corticoides pode provocar o aparecimento de cataratas subcapsulares posteriores e cataratas nucleares (principalmente em crianças), exoftalmia, ou aumento da pressão intraocular, que pode resultar em glaucoma com possível dano aos nervos ópticos e pode predispor a infecções oculares secundárias por fungos ou vírus.
Os corticosteroides devem ser usados com cautela em pacientes com herpes simples ocular, por causa de possível perfuração da córnea.
O tratamento com corticosteroides foi associado à coriorretinopatia central serosa, que pode levar ao descolamento retiniano.

**Efeitos cardíacos**
Os efeitos adversos dos glicocorticoides sobre o sistema cardiovascular, tais como dislipidemia e hipertensão podem predispor os pacientes tratados com fatores de risco cardiovasculares existentes para efeitos cardiovasculares adicionais, se forem usados altas doses e cursos prolongados. Portanto, os corticosteroides devem ser empregados de forma criteriosa nestes pacientes e deve ser dada atenção à modificação de risco, com monitoramento cardíaco adicional, se necessário.
Os corticosteroides sistêmicos devem ser usados com cautela, e somente se estritamente necessários, em casos de insuficiência cardíaca congestiva.

**Efeitos vasculares**
Foi relatada a ocorrência de trombose, incluindo tromboembolismo venoso, com o uso de corticosteroides. Consequentemente, os corticosteroides devem ser usados com cautela em pacientes que apresentam ou estão predispostos a distúrbios tromboembólicos.
Os corticosteroides devem ser usados com precaução em pacientes com hipertensão.

**Efeitos gastrintestinais**
Altas doses de corticosteroides podem levar a pancreatite aguda.

Não há consenso sobre o fato de os corticosteroides serem responsáveis por si só de úlceras pépticas encontradas durante o tratamento, no entanto, a terapia com glicocorticoide pode mascarar os sintomas de úlcera péptica, de modo que a perfuração ou hemorragia pode ocorrer sem dor significativa. A terapia com glicocorticoide pode mascarar a peritonite ou outros sinais ou sintomas associados aos distúrbios gastrintestinais como perfuração, obstrução ou pancreatite. Em interação com AINEs, o risco do desenvolvimento de úlceras gastrintestinais é maior.
Os corticosteroides devem ser usados com precaução na colite ulcerativa inespecífica, caso exista a probabilidade de perfuração iminente, abscesso ou outra infecção piogênica. Também deve ser adotada precaução na diverticulite, anastomoses intestinais recentes, úlcera péptica ativa ou latente, quando os esteroides são usados como terapia direta ou adjuvante.

**Efeitos hepatobiliares**
Foram relatados distúrbios hepatobiliares que podem ser reversíveis após a descontinuação da terapia. Portanto, é necessário monitoramento apropriado.

**Efeitos musculoesqueléticos**
Foi relatada miopatia aguda com o uso de altas doses de corticosteroides, ocorrendo na maioria das vezes em pacientes com distúrbios de transmissão neuromuscular (por exemplo, miastenia grave), ou em pacientes que recebem terapia concomitante com anticolinérgicos, tais como medicamentos bloqueadores neuromusculares (por exemplo, pancurônio). Esta miopatia aguda é generalizada, pode envolver músculos oculares e respiratórios, e pode resultar em quadriparesia. Podem ocorrer elevações da creatinoquinase. A melhora clínica ou recuperação após a interrupção da administração de corticosteroides pode requerer semanas até anos. A osteoporose é um efeito adverso comum, mas raramente reconhecido, associado ao uso de longo prazo de doses elevadas de glicocorticoide.

**Distúrbios renais e urinários**
Cautela é necessária em pacientes com esclerose sistêmica porque uma incidência aumentada de crise renal esclerodérmica foi observada com corticosteroides, incluindo metilprednisolona.
Os corticosteroides devem ser usados com precaução em pacientes com insuficiência renal.

**Exames Laboratoriais**
Doses médias e elevadas de hidrocortisona ou cortisona podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sal e líquido e aumento da excreção de potássio. A ocorrência destes efeitos é menos provável com os derivados sintéticos, exceto quando usados em doses elevadas. A restrição dietética de sal e suplementação de potássio pode ser necessária. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.

**Lesões, envenenamentos e complicações procedimentais**
Os corticosteroides sistêmicos não são indicados e, portanto, não devem ser utilizados para tratar lesões cerebrais traumáticas; um estudo multicêntrico revelou um aumento da mortalidade em 2 semanas e em 6 meses após a lesão em pacientes tratados com succinato sódico de metilprednisolona em comparação com placebo. Não foi estabelecida uma associação causal com o tratamento com succinato sódico de metilprednisolona.

**Outros**
Considerando que as complicações do tratamento com glicocorticoides depende da quantidade da dose e duração do tratamento, uma decisão de risco/benefício deve ser tomada em cada caso individual, tanto para a dose e duração do tratamento quanto ao uso de terapia diária ou intermitente.
O ácido acetilsalicílico e os agentes anti-inflamatórios não esteroides devem ser usados com cautela em conjunto com os corticosteroides.
Crise de feocromocitoma, que pode ser fatal, foi relatada após a administração de corticosteroides sistêmicos. Corticosteroides só devem ser administrados em pacientes com suspeita de feocromocitoma ou feocromocitoma identificado após uma avaliação apropriada de risco/benefício.

Na experiência pós-comercialização, a síndrome da lise tumoral (SLT) foi relatada em pacientes com malignidades, incluindo malignidades hematológicas e tumores sólidos, após o uso de corticosteroides sistêmicos isoladamente ou em combinação com outros agentes quimioterápicos. Pacientes com alto risco de SLT, como pacientes com tumores com alta taxa proliferativa, alta carga tumoral e alta sensibilidade a agentes citotóxicos, devem ser monitorados de perto e precauções apropriadas devem ser tomadas.

**Uso pediátrico**
O crescimento e o desenvolvimento de bebês e crianças em terapia prolongada com corticosteroides devem ser cuidadosamente observados. O crescimento pode ser suprimido em crianças que receberam terapia com glicocorticoide de dose diária dividida, de longo prazo. O uso de tal regime deve ser limitado às indicações mais graves.
Os bebês e crianças em terapia prolongada com corticosteroides estão em risco especial de pressão intracraniana aumentada.
Altas doses de corticosteroides podem causar pancreatite em crianças.

**Fertilidade**
Os corticosteroides demonstraram comprometer a fertilidade em estudos em animais (ver "Dados de segurança pré-clínicos" no item "3. Características farmacológicas").

**Gravidez**
Alguns estudos em animais demonstraram que os corticosteroides, quando administrados às mães podem provocar malformações fetais. Contudo, corticosteroides não parecem causar anomalias congênitas quando administrados em mulheres grávidas. Uma vez que não foram realizados estudos reprodutivos adequados em humanos com acetato de metilprednisolona, este medicamento deve ser usado durante a gravidez somente após uma avaliação cuidadosa da relação risco-benefício para a mãe e o feto.
Os corticosteroides atravessam a placenta rapidamente. Um estudo retrospectivo encontrou aumento da incidência de baixo peso ao nascer em crianças nascidas de mães que receberam corticosteroides. Em humanos, o risco de nascer com baixo peso parece estar relacionado a dose e pode ser minimizado através da administração de baixas doses de corticosteroides.

Recém-nascidos de pacientes que tenham recebido doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados e avaliados para se detectar sinais de insuficiência suprarrenal, embora a insuficiência adrenal em neonatos pareça ser rara em crianças que foram expostas aos corticosteroides no útero.
Foram observadas cataratas em crianças nascidas de mães tratadas com corticosteroides por longo prazo durante a gravidez.
Não há efeitos conhecidos dos corticoides durante o trabalho de parto.

**PREDI-MEDROL é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Lactação**
Os corticosteroides são excretados no leite humano.
Os corticosteroides distribuídos no leite materno podem suprimir o crescimento e interferir com a produção endógena de glicocorticoides em lactentes. Este medicamento deve ser administrado durante a amamentação somente após uma avaliação cuidadosa da relação risco-benefício para a mãe e o bebê.

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**
O efeito dos corticosteroides sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas não foi avaliado sistematicamente. É possível a ocorrência de efeitos indesejáveis, tais como tonturas, vertigens, distúrbios visuais e fadiga após o tratamento com corticosteroides. Se forem afetados, os pacientes não devem dirigir veículos ou operar máquinas.

**Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.**

**Este medicamento pode causar *doping*.**

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**
A metilprednisolona é um substrato da enzima do citocromo P450 (CYP) sendo metabolizado principalmente pela enzima CYP3A. A CYP3A4 é a enzima dominante da subfamília CYP, mais abundante no fígado de humanos adultos. Esta enzima catalisa a 6β-hidroxilação de esteroides, o passo metabólico essencial da Fase 1 para ambos os corticosteroides, endógenos e sintéticos. Muitos outros compostos também são substratos da CYP3A4, alguns dos quais (bem como outras drogas) mostraram alterar o metabolismo dos glicocorticoides por indução (regulação crescente) ou inibição da enzima CYP3A4 (Tabela 1).
INIBIDORES da CYP3A4 – os medicamentos que inibem a atividade da CYP3A4 geralmente diminuem o *clearance* hepático e aumentam a concentração plasmática dos medicamentos que são substratos da CYP3A4, tal como a metilprednisolona. Na presença de um inibidor CYP3A4, pode ser necessário titular a dose de metilprednisolona para evitar a toxicidade esteroide (Tabela 1).
INDUTORES CYP3A4 – os medicamentos que induzem a atividade CYP3A4 geralmente aumentam o *clearance* hepático, resultando em concentração plasmática diminuída de medicamentos que são substratos de CYP3A4. A coadministração pode requerer o aumento da dose de metilprednisolona para alcançar o resultado desejado (Tabela 1).
SUBSTRATOS CYP3A4 – na presença de outro substrato CYP3A4, o *clearance* hepático da metilprednisolona pode ser afetado, sendo requeridos ajustes correspondentes da dose. É possível que os eventos adversos associados ao uso de qualquer medicamento de forma isolada tenham maiores probabilidades de ocorrer com a coadministração (Tabela 1).
EFEITOS NÃO CYP3A4 MEDIADOS – outras interações e efeitos que ocorrem com a metilprednisolona estão descritos na Tabela 1 abaixo

**Tabela 1 - Efeitos / interações importantes com medicamentos ou substâncias com a metilprednisolona**

| **Classe ou tipo de medicamento - MEDICAMENTO ou SUBSTÂNCIA** | **Interação ou efeito** |
|---|---|
| Antibacteriano<br>– isoniazida | Inibidor da CYP3A4. Além disso, existe um efeito potencial da metilprednisolona para o aumento da taxa de acetilação e *clearance* de isoniazida. |
| Antibiótico, antituberculose<br>– rifampicina | Indutor da CYP3A4. |
| Anticoagulantes (oral) | O efeito da metilprednisolona sobre os anticoagulantes orais é variável. Há relatos de efeitos reforçados, bem como diminuídos dos anticoagulantes quando administrados concomitantemente com corticosteroides. Portanto, os índices de coagulação devem ser monitorados para manter os efeitos anticoagulantes desejados. |
| Anticonvulsivante<br>– carbamazepina | Indutor da CYP3A4 (e Substrato). |
| Anticonvulsivantes<br>– fenobarbital<br>– fenitoína | Indutores da CYP3A4 |
| Anticolinérgicos<br>-bloqueadores neuromusculares | Os corticosteroides podem influenciar o efeito dos anticolinérgicos.<br>1. Foi relatada miopatia aguda com o uso concomitante de altas doses de corticosteroides e anticolinérgicos, tais como medicamentos bloqueadores neuromusculares (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos Musculoesqueléticos, para informações adicionais).<br>2. O antagonismo dos efeitos bloqueadores neuromusculares de pancurônio e vecurônio foi relatado em pacientes que tomam corticosteroides. Esta interação pode ser esperada com todos os bloqueadores neuromusculares competitivos. |
| Anticolinesterásicos | Os esteroides podem reduzir o efeito dos anticolinesterásicos sobre a miastenia grave. |
| Antidiabéticos | Como os corticosteroides podem aumentar as concentrações de glicose no sangue, podem ser necessários ajustes de dose de agentes antidiabéticos. |
| Antiemético<br>- aprepitanto | Inibidores da CYP3A4 (e Substratos) |

| | |
|---|---|
| - fosaprepitanto | |
| Antifúngico<br>- itraconazol<br>- cetoconazol | Inibidores da CYP3A4 (e Substrato) |
| Antivirais<br>- inibidores da protease do HIV | Inibidores da CYP3A4 (e Substrato)<br>1. Os inibidores da protease, tais como o indinavir e ritonavir, podem aumentar as concentrações plasmáticas de corticosteroides.<br>2. Os corticosteroides podem induzir o metabolismo dos inibidores da protease do HIV, resultando em concentrações reduzidas de plasma. |
| Inibidor da aromatase<br>- aminoglutetimida | A supressão adrenal induzida por aminoglutetimida pode intensificar as alterações endócrinas causadas pelo tratamento prolongado com glicocorticoides. |
| Bloqueador do canal de cálcio<br>- diltiazem | Inibidor da CYP3A4 (e Substrato) |
| Contraceptivos (oral)<br>- etinilestradiol/ noretindrona | Inibidor da CYP3A4 (e Substrato) |
| - Suco de Grapefruit | Inibidor da CYP3A4 |
| Imunossupressor<br>- ciclosporina | Inibidor da CYP3A4 (e Substrato)<br>1. A inibição mútua do metabolismo ocorre com o uso concomitante de ciclosporina e metilprednisolona, o que pode aumentar as concentrações plasmáticas de um ou de ambos os medicamentos. Portanto, é possível que os efeitos adversos associados ao uso de qualquer um dos medicamentos isoladamente ocorram com maior probabilidade após a coadministração.<br>2. Foram relatadas convulsões com o uso concomitante de metilprednisolona e ciclosporina. |
| Imunossupressor<br>- ciclofosfamida<br>- tacrolimo | Substrato da CYP3A4 |
| Macrolídeo antibacteriano<br>- claritromicina<br>- eritromicina | Inibidor da CYP3A4 (e Substrato) |
| Macrolídeo antibacteriano<br>- troleandomicina | Inibidor da CYP3A4 |
| AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides)<br>- alta dose de ácido acetilsalicílico | 1. Pode haver aumento da incidência de hemorragia gastrintestinal e ulceração quando os corticosteroides são administrados com AINEs.<br>2. A metilprednisolona pode aumentar o clearance de altas doses de ácido acetilsalicílico, o que pode levar a uma diminuição dos níveis séricos de salicilato. A interrupção do tratamento com metilprednisolona pode levar a um aumento dos níveis séricos de salicilato, o que poderá conduzir ao aumento do risco de toxicidade com salicilato. |
| Agentes depletores de potássio | Quando os corticosteroides são administrados concomitantemente com agentes depletores de potássio (ou seja, diuréticos), os pacientes devem ser observados cuidadosamente quanto ao desenvolvimento de hipocalemia. Também há risco aumentado de hipocalemia com o uso concomitante de corticosteroides com anfotericina B, xantenos ou beta-2 agonistas. |

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).
Este produto não é apropriado para doses múltiplas. Após administração da dose desejada, qualquer suspensão remanescente deve ser descartada.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**
**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Aspecto físico:** suspensão estéril, branca, homogênea, sem grumos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Por causa de possíveis incompatibilidades físicas, PREDI-MEDROL não deve ser diluído ou misturado com outras soluções.**
Agite bem antes de usar PREDI-MEDROL. Os produtos de uso parenteral devem ser inspecionados quanto a partículas e descoloração antes do uso, sempre que a solução e o recipiente assim o permitam.

**ADMINISTRAÇÃO PARA EFEITO LOCAL**

O tratamento com PREDI-MEDROL não descarta a necessidade das medidas convencionais geralmente adotadas. Embora esse método de tratamento melhore os sintomas, isso não significa cura, e o hormônio não tem nenhum efeito sobre a causa da inflamação.

**1. Artrite reumatoide e osteoartrite:** a dose para administração intra-articular depende do tamanho da articulação e varia em cada paciente, de acordo com a gravidade do processo. Nos casos crônicos, as injeções podem ser repetidas a intervalos de uma a cinco semanas, dependendo do grau de alívio obtido com a injeção inicial.
As doses contidas na tabela seguinte são sugeridas como guia geral:

Tabela 2 - Guia geral para dosagem

| **Tamanho da articulação** | **Exemplos** | **Limites de dosagem** |
|---|---|---|
| Grande | Joelho, tornozelo, ombro | 0,5 a 2,0 mL (20-80 mg de esteroide) |

| | | |
|---|---|---|
| Mediana | Cotovelo, punhos | 0,25 a 1,0 mL (10-40 mg de esteroide) |
| Pequena | Metacarpofalangeana, interfalangeana, esterno-clavicular, acromioclavicular | 0,1 a 0,25 mL (4-10 mg de esteroide) |

**Procedimento:** recomenda-se examinar a anatomia da articulação afetada antes de aplicar uma injeção intra-articular. A fim de se obter um efeito anti-inflamatório completo, é importante que a injeção seja administrada no espaço sinovial. Empregando a mesma técnica estéril usada para uma punção lombar, introduz-se rapidamente, na cavidade sinovial, uma agulha estéril de calibre adequado (com uma seringa seca). A infiltração com procaína é eletiva. A aspiração de algumas gotas do líquido articular indica que a agulha penetrou no espaço articular. **O local da injeção em cada articulação é determinado encontrando-se o lugar no qual a cavidade sinovial é mais superficial e mais livre de vasos e nervos**. Uma vez introduzida a agulha, substitui-se a seringa aspiradora por uma segunda seringa que contém a quantidade desejada da suspensão de PREDI-MEDROL. Puxa-se, então, ligeiramente o êmbolo para aspirar o líquido sinovial, para que se tenha certeza que a agulha ainda permanece no espaço sinovial. Após a injeção, movimenta-se suavemente a articulação por alguns minutos, para auxiliar a mistura do líquido sinovial com a suspensão. O local da injeção deve ser coberto com um pequeno curativo estéril.
Os locais adequados para a injeção intra-articular são: joelho, tornozelo, punho, cotovelo, ombro, quadril e articulações interfalangeanas. Já que, ocasionalmente, existe dificuldade para penetração na articulação do quadril, deve-se tomar cuidado para evitar o encontro de grandes vasos sanguíneos na área. As articulações não apropriadas para a injeção são aquelas que se encontram anatomicamente inacessíveis, como as articulações da coluna vertebral e aquelas desprovidas de espaço sinovial. As falhas de tratamento são devido, em geral, à não penetração no espaço sinovial. Observa-se pouco ou nenhum benefício quando a injeção é aplicada nos tecidos que circundam as articulações. Se houver falhas quando se tiver certeza de que a injeção penetrou no espaço sinovial, o que pode ser comprovado pela aspiração do líquido, será inútil a repetição de injeções.
O tratamento local não altera o processo fundamental da doença e, sempre que possível, deve-se adotar uma terapêutica ampla, incluindo fisioterapia e correção ortopédica.
Após corticoideterapia intra-articular, deve-se evitar o uso excessivo das articulações nas quais se obteve melhora sintomática. Qualquer negligência nesse sentido pode permitir aumento da deterioração das articulações, fato que irá neutralizar os efeitos benéficos do corticosteroide.
Não se deve aplicar injeções em articulações instáveis. As injeções intra-articulares repetidas podem, em alguns casos, resultar em instabilidade da articulação. Aconselha-se acompanhamento radiológico, em casos selecionados, para detecção de qualquer deterioração.
Se for utilizado anestésico local antes da injeção de PREDI-MEDROL, deve-se ler a bula do anestésico cuidadosamente e tomar todas as precauções necessárias.

**2. Bursite:** preparar de forma estéril a área que circunda o local da injeção, injetando solução de cloridrato de procaína a 1% para se obter um botão anestésico. Introduzir na bolsa uma agulha de calibre adequado, acoplada a uma seringa seca e aspirar o líquido. Deixa-se a agulha no mesmo lugar e substitui-se a seringa aspiradora por outra seringa menor contendo a dose desejada. Após a injeção, retira-se a agulha e aplica-se um pequeno curativo.

**3. Miscelânea: gânglio, tendinite, epicondilite**: no tratamento de afecções como tendinite ou tenossinovite, deve-se ter o cuidado de (após a aplicação do antisséptico adequado sobre a pele) injetar a suspensão na bainha do tendão e não na substância do tendão. Quando está estendido, o tendão pode ser apalpado com facilidade. Em casos de epicondilite, deve-se delinear a área mais sensível, com muito cuidado, e infiltrá-la com a suspensão. Para os gânglios das bainhas tendinosas a suspensão se injeta diretamente no cisto. Em muitos casos, uma única injeção proporciona uma acentuada diminuição no tamanho de tumores císticos e pode influenciar no desaparecimento.
A dosagem no tratamento das diferentes afecções das estruturas tendinosas ou bursais, anteriormente descritas, varia conforme a afecção a ser tratada, entre 4 e 30 mg. A repetição das injeções pode ser necessária em afecções crônicas e/ou recidivantes.
Devem ser observadas as precauções habituais de esterilidade com cada injeção.

**4. Injeções para efeito local em afecções dermatológicas:** após limpeza com antisséptico apropriado, tal como álcool a 70%, injeta-se, na lesão, de 20 a 60 mg do produto. Em casos de lesões extensas, pode ser necessário distribuir doses repetidas de 20 a 40 mg em injeções locais. Deve-se ter cuidado para não injetar material suficiente para causar isquemia, o que pode determinar o aparecimento de pequena escara. Geralmente uma a quatro injeções são aplicadas, a intervalos que variam de acordo com a lesão e a duração da melhora produzida pela injeção inicial.

**ADMINISTRAÇÃO PARA EFEITO SISTÊMICO**
A dosagem para via intramuscular varia conforme a afecção sob tratamento. Quando se deseja um efeito prolongado, pode ser multiplicada a dose oral diária por 7 e administrada em uma única injeção intramuscular por semana.
A dosagem deve ser individualizada conforme a gravidade da doença e a resposta do paciente. Para crianças, deverá reduzir-se a dose recomendada, levando-se em conta mais a gravidade da doença do que a proporcionalidade de peso corporal e idade.
O tratamento hormonal é auxiliar, e não substituto, do tratamento convencional. A dosagem deve ser diminuída ou descontinuada gradualmente quando o fármaco for administrado por mais de alguns dias. São fatores primordiais na determinação da dose: a gravidade, o prognóstico e a duração esperada da enfermidade e a reação do paciente ao medicamento. Se ocorrer um período de remissão espontânea em afecção crônica, o tratamento deve ser descontinuado. Durante tratamento prolongado, devem ser feitos estudos rotineiros de laboratório, a intervalos regulares, tais como exame de urina, glicemia pós-prandial (duas horas após a refeição), além de medida da pressão arterial e peso corporal, bem como radiografia do tórax. Em pacientes com história de úlcera ou dispepsia significativa é aconselhável tirar radiografia do trato gastrintestinal superior.
Em pacientes com síndrome adrenogenital, uma única injeção intramuscular de 40 mg, a cada duas semanas, pode ser adequada.
Para manutenção de pacientes com artrite reumatoide, a dose semanal intramuscular variará de 40 a 120 mg.
A dose habitual para pacientes com afecções dermatológicas que se beneficiam da corticoideterapia sistêmica é de 40 a 120 mg de PREDI-MEDROL administrados por via intramuscular a intervalos de uma a quatro semanas.
Em dermatite aguda grave por plantas irritantes, pode-se obter alívio dentro de 8 a 12 horas após a administração intramuscular de dose única de 80 a 120 mg.
Em dermatite de contato crônica, podem ser necessárias injeções repetidas a intervalos de 5 a 10 dias.
Em dermatite seborreica, uma dose semanal de 80 mg pode ser adequada para controlar a afecção.
A administração intramuscular de 80 a 120 mg em pacientes asmáticos, pode causar melhora dentro de 6 a 48 horas, persistindo por vários dias até duas semanas.

Se forem notados sinais de estresse associados à enfermidade, a dose deve ser aumentada. No caso de se desejar um efeito hormonal rápido, de máxima intensidade, recomenda-se a administração endovenosa de succinato sódico de metilprednisolona.

**ADMINISTRAÇÃO INTRARRETAL**
O acetado de metilpredinisolona, em doses de 40 a 120 mg administrados como enemas de retenção ou por gotejamento contínuo, 3 a 7 vezes por semana, por duas ou mais semanas, demonstrou ser útil no tratamento de alguns pacientes com colite ulcerativa. Muitos casos podem ser controlados com 40 mg de PREDI-MEDROL administrados em 30 a 300 mL de água, dependendo do grau de envolvimento da mucosa colônica inflamada. Naturalmente, as medidas terapêuticas convencionais devem ser instituídas.

**DOSE OMITIDA**
Caso o paciente esqueça de utilizar PREDI-MEDROL no horário estabelecido, a administração deve ser feita assim que lembrar de acordo com a orientação do profissional de saúde. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**
**Reações adversas ao medicamento por SOC (Classe de Sistema de Órgãos) e categoria de frequência CIOMS *(Council for International Organization of Medical Sciences*) listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC.**

| **Classe de Sistema de Órgãos** | **Muito Comum ≥ 1/10** | **Comum ≥ 1/100 a < 1/10** | **Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100** | **Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000** | **Muito Rara < 1/10.000** | **Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Infecções e infestações** | | | | | | Infecção oportunista; infecção; peritonite#; infecção no local da injeção |
| **Distúrbios do sangue e sistema linfático** | | | | | | Leucocitose |
| **Distúrbios do sistema imunológico** | | | | | | Hipersensibilidade ao medicamento; reação anafilática; reação anafilactoide |
| **Distúrbios endócrinos** | | | | | | Cushingoide; supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; síndrome de retirada de esteroides |
| **Distúrbios metabólicos e de nutrição** | | | | | | Acidose metabólica; retenção de sódio; retenção de fluidos; alcalose hipocalêmica; dislipidemia; tolerância à glicose prejudicada; aumento da necessidade de insulina (ou agentes hiperglicêmicos orais em diabéticos); lipomatose; aumento do apetite (que pode resultar em aumento de peso) |
| **Distúrbios psiquiátricos** | | | | | | Distúrbio afetivo (incluindo humor depressivo, humor eufórico, labilidade emocional, dependência ao medicamento, ideação suicida); distúrbios psicóticos (incluindo mania, delírio, alucinações e esquizofrenia); distúrbio mental; mudança de personalidade; estado de confusão; ansiedade; oscilações de humor; comportamento anormal; insônia; irritabilidade |
| **Distúrbios do sistema nervoso** | | | | | | Lipomatose epidural; aumento da pressão intracraniana (com papiloedema [hipertensão intracraniana benigna]); convulsão; amnésia; distúrbios cognitivos; tontura, cefaleia |
| **Distúrbios visuais** | | | | | | Coroidorretinopatia; cegueira†; catarata; glaucoma; exoftalmia |
| **Distúrbios do ouvido e do labirinto** | | | | | | Vertigem |
| **Distúrbios** | | | | | | Insuficiência cardíaca |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **cardíacos** | | | | | | congestiva (em pacientes suscetíveis) |
| **Distúrbios vasculares** | | | | | | Trombose, hipertensão; hipotensão |
| **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino** | | | | | | Embolia pulmonar, soluços |
| **Distúrbios gastrintestinais** | | | | | | Úlcera péptica (com possível perfuração da úlcera péptica e hemorragia da úlcera péptica); perfuração intestinal; hemorragia gástrica; pancreatite; esofagite ulcerativa; esofagite; distensão abdominal; dor abdominal; diarreia; dispepsia; náusea |
| **Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos** | | | | | | Angioedema; hirsutismo; petéquias; equimoses; atrofia da pele; eritema; hiperidrose; estrias na pele; erupção cutânea; prurido; urticária; acne; hiperpigmentação da pele; hipopigmentação da pele |
| **Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos** | | | | | | Fraqueza muscular; mialgia; miopatia; atrofia muscular; osteoporose; osteonecrose; fratura patológica; artropatia neuropática; artralgia; retardo do crescimento; piora da dor pós-injeção (após injeções intraarticulares, periarticulares e na bainha do tendão)* |
| **Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas** | | | | | | Menstruação irregular |
| **Distúrbios gerais e condições no local da administração** | | | | | | Abscesso estéril; cicatrização prejudicada; edema periférico; fadiga; mal-estar; reação no local da injeção |
| **Exames laboratoriais** | | | | | | Pressão intraocular aumentada; tolerância diminuída aos carboidratos; potássio sanguíneo diminuído; cálcio na urina aumentado; alanina aminotransferase aumentada; aspartato aminotransferase aumentado; fosfatase alcalina sanguínea aumentada; ureia sanguínea aumentada; supressão de reações aos testes cutâneos* |
| **Lesões, intoxicações e complicações ligadas ao procedimento** | | | | | | Fratura por compressão vertebral; ruptura de tendão |

† Casos raros de cegueira associada com terapia intralesão em torno do rosto e cabeça.
*Não é um termo preferido da MedDRA.
# Peritonite pode ser o sinal ou sintoma primário de apresentação de um distúrbio gastrintestinal, como perfuração, obstrução ou pancreatite (ver item "5. Advertências e precauções").

As seguintes reações adversas foram relatadas com as seguintes vias de administração contraindicadas:
**Intratecal/epidural:** aracnoidite, distúrbios gastrintestinais funcionais/disfunção da bexiga, cefaleia, meningite, paraparesia/paraplegia, convulsões e distúrbios sensitivos. A frequência dessas reações adversas não é conhecida.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**
Não há uma síndrome clínica de superdose aguda com acetato de metilprednisolona. Os relatos de toxicidade aguda e/ou morte após a superdose de corticosteroides são raros. Em caso de superdose, nenhum antídoto específico está disponível. O tratamento de eventual superdose é de suporte e sintomático. A metilprednisolona é dialisável.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Registro MS –1.0497.1212

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro Aeroporto
Pouso Alegre – MG – CEP: 37.560-100
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/09/2023.**

Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **Nº do expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **Nº do expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de Bula** | **Versões (VP / VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| 05/2024 | Gerado no momento do peticionamento | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br><br>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR | VP<br><br>VPS | Suspensão injetável 40 mg/mL<br><br>SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 04/01/2024 | 0012222/24-1 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?<br>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br><br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS<br>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR<br>9. REAÇÕES ADVERSAS | VP<br><br>VPS | Suspensão injetável 40 mg/mL<br><br>SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 29/06/2023 | 0668963/23-9 | 10450 - SIMILAR – Notificação | NA | NA | NA | NA | 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO | VP | Suspensão injetável 40 mg/Ml |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | | | | | PODE ME CAUSAR?<br><br>DIZERES LEGAIS | | 40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 16/02/2022 | 0562911/22-7 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | DIZERES LEGAIS | VP<br><br>VPS | Suspensão injetável 40 mg/Ml<br><br>40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 16/11/2021 | 4533770/21-5 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?<br>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br><br>1. INDICAÇÕES<br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR | VP<br><br>VPS | Suspensão injetável 40 mg/Ml<br><br>40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 27/01/2021 | 0352192/21-3 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | 9. REAÇÕES ADVERSAS<br><br>DIZERES LEGAIS | VP<br>VPS | Suspensão injetável 40 mg/Ml<br><br>40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 03/01/2020 | 0019871/20-4 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>9. REAÇÕES ADVERSAS<br>DIZERES LEGAIS | VP<br>VPS | Suspensão injetável 40 mg/Ml<br><br>40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 02/09/2019 | 2096134/19-1 | 10450 – SIMILAR – | NA | NA | NA | NA | RESSUBMISSÃO | VP<br>VPS | Suspensão injetável |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | | | | | | 40 mg/Ml<br><br>40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 26/04/2018 | 0334068/18-6 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br><br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VP<br>VPS | Suspensão injetável<br>40 mg/Ml<br><br>40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 17/04/2017 | 0641409/17-5 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/04/2017 | 0641409/17-5 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/04/2017 | 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS | VPS | Suspensão injetável<br>40 mg/Ml<br><br>40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 22/02/2016 | 1286700/16-4 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 22/02/2016 | 1286700/16-4 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 22/02/2016 | 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?<br><br>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA<br>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR<br>9. REAÇÕES ADVERSAS | VP<br>VPS | Suspensão injetável<br>40 mg/Ml<br><br>40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 22/01/2015 | 0061856/15-0 | 10450 – SIMILAR – Notificação | 22/01/2015 | 0061856/15-0 | 10450 – SIMILAR – Notificação | 22/01/2015 | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE | VP<br>VPS | Suspensão injetável<br>40 mg/Ml |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | | de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | MEDICAMENTO?<br>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br>5. ADEVRTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>9. REAÇÕES ADVERSAS | | 40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 26/09/2014 | 0806771/14-6 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 26/09/2014 | 0806771/14-6 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 26/09/2014 | DIZERES LEGAIS<br>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS | VP<br>VPS | Suspensão injetável 40 mg/Ml<br><br>40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 03/06/2014 | 0438587/14-0 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/06/2014 | 0438587/14-0 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/06/2014 | 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br><br>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VP<br>VPS | Suspensão injetável 40 mg/Ml<br><br>40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 23/05/2014 | 0407725/14-3 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 23/05/2014 | 0407725/14-3 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 23/05/2014 | 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br><br>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>9. REAÇÕES ADVERSAS | VP<br>VPS | Suspensão injetável 40 mg/Ml<br><br>40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17/03/2014 | 0192044/14-8 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/03/2014 | 0192044/14-8 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/03/2014 | 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?<br><br>5. ADEVRTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>9. REAÇÕES ADVERSAS | VP<br>VPS | Suspensão injetável<br>40 mg/Ml<br><br>40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 20/11/2013 | 0973142/13-3 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/11/2013 | 0973142/13-3 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 20/11/2013 | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?<br><br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VP<br>VPS | Suspensão injetável<br>40 mg/Ml<br><br>40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |
| 12/07/2013 | 0565224/13-3 | 10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 12/07/2013 | 0565224/13-3 | 10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 12/07/2013 | Versão inicial | VP<br>VPS | Suspensão injetável<br>40 mg/Ml<br><br>40 MG/ML SUS INJ CT FA VD TRANS X 2 ML |