

SOLUPREN®
Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Pó Liófilo Injetável
125 mg e 500 mg

SOLUPREN[®]
succinato sódico de metilprednisolona

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Solupren[®]

Nome genérico: succinato sódico de metilprednisolona

APRESENTAÇÕES

Solupren[®] pó liofilizado de 125 mg em embalagem contendo 25 frascos-ampola e 25 ampolas com 2 mL de diluente bacteriostático.

Solupren[®] pó liofilizado de 500 mg em embalagem contendo 25 frascos-ampola e 25 ampolas com 8 mL de diluente bacteriostático.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL POR VIA INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Solupren[®] pó liofilizado 125 mg ou 500 mg contém succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 125 mg ou 500 mg de metilprednisolona. Após reconstituição do pó liofilizado com 2 mL ou 8 mL de diluente, respectivamente, cada mL de Solupren[®] contém o equivalente a 62,5 mg de metilprednisolona.

Excipiente: fosfato de sódio dibásico.

O diluente contém água para injetáveis e álcool benzílico. Cada mL da solução diluente contém 9,45 mg de álcool benzílico e água para injetáveis (q.s.p. 1 mL).

Reconstituir o produto apenas com o diluente que acompanha a embalagem.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Solupren[®] (succinato sódico de metilprednisolona) pó liofilizado injetável é indicado nas seguintes condições:

Distúrbios Endócrinos

Insuficiência adrenocortical primária ou secundária (o medicamento de eleição é a hidrocortisona ou a cortisona; pode ser necessário o uso de análogos sintéticos associados a mineralocorticóides; a suplementação com mineralocorticóides é de especial importância nos primeiros anos de vida).

Insuficiência adrenocortical aguda (o medicamento de eleição é a hidrocortisona ou a cortisona; pode ser necessária a suplementação com mineralocorticóides, particularmente quando se usa análogos sintéticos).

No pré-operatório ou em caso de trauma ou doença grave, em pacientes com insuficiência adrenal comprovada ou quando é duvidosa a reserva adrenocortical.

Hiperplasia adrenal congênita. Tireoidite não supurativa. Hipercalcemia associada a câncer.

Distúrbios Reumáticos

Como terapia adjuvante para administração a curto prazo em episódios agudos ou de exacerbação de bursite aguda e subaguda, epicondilite, tenossinovite aguda não específica, artrite gotosa aguda, artrite psoriática, espondilite anquilosante, osteoartrite pós-traumática, sinovite de osteoartrite, artrite reumatoide, incluindo artrite reumatoide juvenil (casos selecionados podem exigir terapia de manutenção com doses baixas).

Doenças do Colágeno e do Complexo Imunológico

Durante períodos de exacerbação ou como terapia de manutenção em casos selecionados de lúpus eritematoso sistêmico (e nefrite lúpica), dermatomiosite sistêmica (polimiosite), cardite reumática aguda, poliarterite nodosa, síndrome de Goodpasture.

Doenças Dermatológicas

Pênfigo, dermatite esfoliativa, dermatite herpetiforme bolhosa, micose fungoide, eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson), psoríase grave, dermatite seborreica grave.

Estados Alérgicos

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

Doenças Oftálmicas

Processos inflamatórios e alérgicos crônicos e agudos graves, envolvendo os olhos, tais como: herpes zoster oftálmico, coriorretinite, neurite óptica, oftalmia simpática, conjuntivite alérgica, irite, iridociclite, uveíte difusa posterior e coroidite, inflamação da câmara anterior, úlceras marginais da córnea de origem alérgica e queratite.

Doenças Gastrointestinais

Para auxiliar o paciente durante um período crítico da doença em casos de colite ulcerativa e enterite regional.

Doenças Respiratórias

Sarcoidose sintomática, tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada quando usado concomitantemente com quimioterapia antituberculose apropriada, pneumonite por aspiração, beriliose, síndrome de Loeffler que não pode ser controlada por outros meios.

Distúrbios Hematológicos

Anemia hemolítica adquirida (autoimune), trombocitopenia secundária em adultos, anemia hipoplástica congênita (eritroide), púrpura trombocitopênica idiopática em adultos (somente por via intravenosa [IV]; a administração intramuscular [IM] é contraindicada) e eritroblastopenia.

Doenças Neoplásicas

No tratamento paliativo de leucemia e linfomas em adultos, leucemia aguda da infância.

Estados Edematosos

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

Sistema Nervoso

Edema cerebral de origem tumoral - primária ou metastática e/ou associada à terapia cirúrgica ou radioterapia. Exacerbações agudas de esclerose múltipla.

Outras Indicações

Meningite tuberculosa com bloqueio subaracnoide ou bloqueio iminente quando usado conjuntamente com quimioterapia antituberculose apropriada. Triquinose com envolvimento neurológico ou miocárdico. Prevenção de náuseas e vômitos associados à quimioterapia de câncer. Transplante de órgãos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O succinato sódico de metilprednisolona mostrou-se eficaz no tratamento da artrite reumatoide, inclusive da forma juvenil e da artrite idiopática. (Walters et al, 1996; Smith et al, 1988)

O succinato sódico de metilprednisolona apresentou eficácia no tratamento das manifestações clínicas do lúpus eritematoso sistêmico. (Badsha et al, 2003)

O succinato sódico de metilprednisolona mostrou eficácia no tratamento de distúrbios hematológicos, tais como: aplasia de células vermelhas, hemangioma e síndrome de Kasabch-Merritt. (Kadikoylu et al, 2002; Özsoylu et al, 1996)

Dados Pré-Clínicos de Segurança

Com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, não foram identificados riscos inesperados para a toxicidade de dose repetida em camundongos, ratos, coelhos e cães usando as vias de administração intravenosa (IV), intraperitoneal, subcutânea (SC), intramuscular (IM) e oral. A metilprednisolona é um esteróide potente, com atividade farmacológica consistente com a de glicocorticóides, incluindo efeitos sobre o metabolismo de carboidratos, balanço de eletrólitos e hídrico, elementos formados do sangue, tecido linfóide, e metabolismo proteico levando à diminuição ou falta de ganho de peso corporal, linfopenia, atrofia do baço, timo, gânglios linfáticos, córtex adrenal e testículos, bem como as alterações de gordura no fígado e aumento de células das ilhotas pancreáticas. Um estudo de reversibilidade de 30 dias realizado com ratos tratados com metilprednisolona indicou que, dentro de aproximadamente um mês da suspensão do fármaco, a função normal do órgão foi retomada. Muitos parâmetros voltaram ao normal após um período de reversibilidade de 9 semanas após 52 semanas de tratamento com suleptanato de metilprednisolona em ratos. As toxicidades visto nos estudos de dose repetida são aqueles que se espera ocorrer com a exposição contínua a esteróides adrenocorticais exógenos.

Potencial Carcinogênico

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico, uma vez que o medicamento é indicado somente para tratamento de curto prazo e que não houve sinais indicativos de atividade carcinogênica. Não há nenhuma evidência que os corticosteróides são carcinogênicos.

Potencial Mutagênico

Não houve evidência de um potencial de mutações genéticas e cromossômicas quando testado em um ensaio de eluição alcalina / lesão de DNA em células de hamster chinês V79. A metilprednisolona não induziu danos cromossômicos na ausência de um sistema de ativação do fígado.

Toxicidade Reprodutiva

Em estudos com animais para efeitos embriotóxicos da metilprednisolona, não foi observado nenhum efeito teratogênico em camundongos ou ratos com doses diárias intraperitoneais de 125 mg/kg/dia ou 100 mg/kg/dia, respectivamente. Em ratos, a metilprednisolona foi teratogênica quando administrada por via SC na dose de 20 mg/kg/dia. O aceponato de metilprednisolona foi teratogênico quando administrado por via SC a ratos na dose de 1,0 mg/kg/dia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A metilprednisolona é um potente esteróide anti-inflamatório. Ela tem maior potência anti-inflamatória que a prednisolona e menor tendência que a prednisolona de induzir a retenção de sódio e água.

O succinato sódico de metilprednisolona possui ação metabólica e anti-inflamatória semelhante à metilprednisolona. Quando administrados por via parenteral e em quantidades equimolares, os dois compostos apresentam bioequivalência. A potência relativa do succinato sódico de metilprednisolona e do succinato sódico de hidrocortisona, como demonstrado pela depressão da contagem de eosinófilos, após a administração intravenosa (IV), é de pelo menos quatro para um. Isto está em comum acordo com a potência oral relativa da metilprednisolona e hidrocortisona.

Propriedades Farmacocinéticas

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

As concentrações plasmáticas de metilprednisolona foram medidas pelo ensaio de HPLC. Após uma dose intramuscular (IM) de 40 mg de succinato sódico de metilprednisolona a 14 voluntários masculinos, adultos e saudáveis, o pico da concentração média de 454 ng/mL foi atingido em 1 hora. Na 12ª hora, a concentração plasmática de metilprednisolona reduziu para 31,9 ng/mL. Nenhuma metilprednisolona foi detectada após 18 horas da administração da dose. Baseado na curva área-sob-tempo-concentração, uma indicação do total do fármaco absorvido, o succinato sódico de metilprednisolona IM foi equivalente à mesma dose administrada IV.

Resultados de um estudo demonstraram que o éster succinato sódico de metilprednisolona é rápida e extensivamente convertido na parte ativa da metilprednisolona após todas as vias de administração. A extensão da absorção de metilprednisolona livre após administração IV e IM foram equivalentes e significativamente maiores do que aquelas observadas após administração de solução e comprimidos

orais. Uma vez que a extensão da metilprednisolona absorvida após tratamento IV e IM foi equivalente, apesar da maior quantidade de éster hemissuccinato alcançando a circulação geral após administração IV, parece que o éster é convertido no tecido

após injeção IM com subsequente absorção como metilprednisolona livre.

A metilprednisolona é amplamente distribuída nos tecidos, atravessa a barreira hematoencefálica e é secretada no leite materno. A ligação da metilprednisolona a proteínas plasmáticas em humanos é de aproximadamente 77%.

Em humanos, a metilprednisolona é metabolizada no fígado a metabólitos inativos; os principais são 20 α -hidroximetilprednisolona e 20 β -hidroximetilprednisolona. O metabolismo hepático ocorre primariamente via CYP3A4. (Para uma lista das interações medicamentosas baseadas no metabolismo mediado pela CYP3A4, vide item 6. Interações Medicamentosas.) A meia-vida de eliminação média para a metilprednisolona total está em uma faixa de 1,8 a 5,2 horas. Seu volume de distribuição aparente é de aproximadamente 1,4 mL/kg e seu *clearance* total é de aproximadamente 5 a 6 mL/min/kg.

A metilprednisolona, como muitos substratos da CYP3A4, pode também ser um substrato da glicoproteína p (proteína relevante na ativação/ligação de ATP), influenciando a distribuição tecidual e as interações com outros medicamentos.

Nenhum ajuste de dose é necessário na insuficiência renal. A metilprednisolona é hemodialisável.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Solupren[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à metilprednisolona ou a qualquer componente da fórmula, a pacientes com infecções sistêmicas por fungos e para o uso pela via de administração intratecal.

A administração de vacinas de microrganismos vivos ou atenuados é contraindicada em pacientes recebendo doses imunossupressoras de corticosteróides.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos Imunossupressores/Aumento da Susceptibilidade a Infecções

Os corticosteróides podem aumentar a susceptibilidade a infecções, podem mascarar alguns sinais de infecção, e novas infecções podem surgir durante o seu uso. Pode haver diminuição da resistência e dificuldade de localizar a infecção com o uso de corticosteróides. Infecções com qualquer patógeno, incluindo vírus, bactérias, fungos, protozoários ou helmintos, em qualquer local do corpo, podem estar associadas ao uso isolado de corticosteróides ou em combinação com outros agentes imunossupressores que afetem a imunidade celular ou humoral, ou a função dos neutrófilos. Essas infecções podem ser leves, mas podem também ser graves e, algumas, fatais. Com o aumento nas doses de corticosteróides, a taxa de ocorrência de complicações infecciosas aumenta.

Indivíduos que estão sob o uso de medicamentos que suprimem o sistema imunológico são mais susceptíveis a infecções do que indivíduos saudáveis. Catapora (varicela) ou sarampo, por exemplo, podem apresentar um curso mais sério ou mesmo fatal em crianças não imunizadas ou adultos em terapia com corticosteróides. Similarmente, os corticosteróides devem ser usados com muito cuidado em pacientes com infecções parasitárias conhecidas ou suspeitas, tais como infestação por *Strongyloides* (verme fusiforme), que pode levar a uma hiperinfecção por *Strongyloides* e disseminação com migração da larva por todo o organismo, frequentemente acompanhada de enterocolites graves e septicemia Gram-negativa potencialmente fatal.

O papel dos corticosteróides no choque séptico tem sido controverso, com estudos iniciais relatando efeitos benéficos e prejudiciais. Mais recentemente, foi sugerido que os corticosteróides suplementares são benéficos em pacientes com choque séptico estabelecido que apresentam insuficiência adrenal. No entanto, seu uso rotineiro em choque séptico não é recomendado. Uma revisão sistemática dos corticosteróides em altas doses por um período curto não suporta a sua utilização. No entanto, meta-análises e uma revisão sugerem que períodos mais longos (5-11 dias) com baixa dose de corticosteroide podem reduzir a mortalidade.

A administração de vacinas de microrganismos vivos ou atenuados é contraindicada a pacientes recebendo doses imunossupressoras de corticosteróides. Vacinas de microrganismos mortos ou inativados podem ser administradas a pacientes recebendo doses imunossupressoras de corticosteróides; no entanto, a resposta a essas vacinas pode estar diminuída. Os procedimentos de imunização preconizados podem ser realizados em pacientes recebendo doses não imunossupressoras de corticosteróides.

O uso de corticosteróides em tuberculose ativa deve ser restrito aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nos quais se utiliza o corticosteroide associado a um adequado esquema antituberculose para controlar a doença.

Se corticosteróides forem indicados em pacientes com tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, deve-se exercer uma cuidadosa vigilância, pois pode ocorrer reativação da doença. Durante terapia prolongada com corticosteroide, esses pacientes devem receber quimioprofilaxia.

Foi relatada a ocorrência de sarcoma de Kaposi em pacientes recebendo terapia com corticosteroide. A descontinuação do corticosteroide pode resultar em remissão clínica.

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.

Sangue e Sistema Linfático

O ácido acetilsalicílico e agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) devem ser usados com cautela em associação a corticosteróides.

Efeitos no Sistema Imunológico

Reações alérgicas podem ocorrer. Devido à ocorrência de raros casos de reações de pele e reações anafiláticas/anafilactoides em pacientes em terapia com corticosteroide, devem ser tomadas as precauções adequadas antes da administração, especialmente quando o paciente apresentar antecedentes de alergia a qualquer fármaco.

Efeitos Endócrinos

Doses farmacológicas de corticosteróides administrados por períodos prolongados podem resultar em supressão hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (insuficiência adrenocortical secundária). O grau e a duração da insuficiência adrenocortical produzida é variável entre os pacientes e depende da dose, frequência, tempo de administração e duração da terapia com glicocorticóide. Este efeito pode ser minimizado pelo uso de terapia de dias alternados.

Adicionalmente, a insuficiência adrenal aguda levando a um desfecho fatal pode ocorrer se os glicocorticóides forem retirados abruptamente.

A insuficiência adrenocortical secundária induzida por medicamento pode, então, ser minimizada pela redução gradativa da dose. Esse tipo de insuficiência relativa pode persistir por meses após a descontinuação da terapia; portanto, em qualquer situação de estresse que ocorrer durante esse período, a terapia hormonal deve ser reintroduzida. Uma vez que a secreção de mineralocorticóide pode ser diminuída, deve-se administrar concomitantemente sal e/ou mineralocorticóide.

Em pacientes em terapia com corticosteróides submetidos a situações incomuns de estresse, recomenda-se aumentar a dose do corticosteroide de ação rápida antes, durante e após a situação de estresse.

A "síndrome de abstinência" do esteróide, aparentemente não relacionada à insuficiência adrenocortical, também pode ocorrer após a descontinuação abrupta de glicocorticóides. Esta síndrome inclui sintomas tais como: anorexia, náusea, vômito, letargia, cefaleia, febre, artralgia, descamação, mialgia, perda de peso e/ou hipotensão.

Acredita-se que estes efeitos são devidos mais à mudança brusca na concentração de glicocorticóide do que aos baixos níveis de corticosteroide.

Como glicocorticóides podem produzir ou agravar a síndrome de Cushing, estes devem ser evitados em pacientes com doença de Cushing.

Há um efeito aumentado dos corticosteróides em pacientes com hipotireoidismo.

Metabolismo e Nutrição

Corticosteróides, incluindo metilprednisolona, podem aumentar a glicose sanguínea, piorar diabetes préexistente, e predispor os pacientes em terapia de longa duração com corticosteroide ao diabetes mellitus.

Efeitos Psiquiátricos

Podem aparecer transtornos psíquicos durante o uso de corticosteróides, variando desde euforia, insônia, oscilações de humor, alterações de personalidade e depressão grave, até manifestações claramente psicóticas. Além disso, a instabilidade emocional ou tendências psicóticas já existentes podem ser agravadas pelos corticosteróides.

Reações adversas psiquiátricas potencialmente graves podem ocorrer com esteróides sistêmicos. Os sintomas surgem tipicamente dentro de poucos dias ou semanas após o início do tratamento. A maioria das reações melhora após redução da dose ou retirada, embora tratamento específico possa ser necessário. Efeitos psicológicos foram relatados após a retirada dos corticosteróides; a frequência é desconhecida.

Pacientes/cuidadores devem ser incentivados a procurar atenção médica se o paciente desenvolver sintomas psicológicos, especialmente se há suspeita de humor deprimido ou ideação suicida. Pacientes/cuidadores devem estar atentos para possíveis distúrbios psiquiátricos que podem ocorrer durante ou imediatamente após a diminuição gradual da dose/retirada dos esteróides sistêmicos.

Efeitos no Sistema Nervoso

Os corticosteróides devem ser usados com cautela em pacientes com epilepsia.

Os corticosteróides devem ser usados com cautela em doentes com miastenia gravis (veja também informações sobre miopatia no subitem Efeitos Músculo-esqueléticos abaixo).

Efeitos Oculares

Os corticosteróides devem ser utilizados cuidadosamente em pacientes com herpes simples ocular, devido à possível perfuração da córnea.

O uso prolongado de corticosteróides pode produzir cataratas subcapsulares posteriores e cataratas nucleares (particularmente em crianças), exoftalmia, ou aumento da pressão intraocular, que pode resultar em glaucoma com possível dano do nervo óptico. O estabelecimento de infecções oculares secundárias devido a viroses ou fungos pode ser intensificado em pacientes recebendo glicocorticóides.

Efeitos Cardíacos

Efeitos adversos dos glicocorticóides no sistema cardiovascular, como dislipidemia e hipertensão, podem predispor os pacientes tratados, com fatores de risco cardiovascular existentes, a outros efeitos cardiovasculares se forem utilizados doses elevadas e períodos prolongados. Assim, os corticosteróides devem ser empregados criteriosamente em tais pacientes e deve-se dar atenção às modificações de risco e monitorização cardíaca adicional se necessário. Dose baixa e terapia em dias alternados pode reduzir a incidência de complicações no tratamento com corticosteroide.

Há relatos de arritmias cardíacas e/ou colapso circulatório e/ou parada cardíaca após administração intravenosa (IV) rápida de doses maciças de succinato sódico de metilprednisolona (superiores a 0,5 g, administradas em um período inferior a 10 minutos). Verificou-se bradicardia durante ou após a administração de doses maciças de Solupren[®], que pode não estar relacionada com a velocidade ou duração da infusão.

Os corticosteróides sistêmicos devem ser usados com cautela, e somente se estritamente necessário, em casos de insuficiência cardíaca congestiva.

Efeitos Vasculares

Os esteróides devem ser usados com cautela em pacientes com hipertensão.

Efeitos Gastrointestinais

Não há nenhum acordo universal sobre se corticosteróides por si só são responsáveis por úlceras pépticas encontradas durante a terapia; no entanto, a terapia com glicocorticóides pode mascarar os sintomas da úlcera péptica para que a perfuração ou hemorragia possa ocorrer sem dor significativa.

Os corticosteróides devem ser utilizados com cautela em pacientes com colite ulcerativa não específica se houver probabilidade de perfuração iminente, abscesso ou outra infecção piogênica, diverticulite, anastomose intestinal recente, ou úlcera péptica ativa ou latente.

Efeitos Hepatobiliares

Altas doses de corticosteróides podem produzir pancreatite aguda.

Efeitos Músculo-esqueléticos

Uma miopatia aguda foi relatada com o uso de altas doses de corticosteróides, na maioria das vezes ocorrendo em pacientes com distúrbios de transmissão neuromuscular (por exemplo, miastenia gravis) ou em pacientes recebendo terapia concomitante com anticolinérgicos, tais como fármacos bloqueadores neuromusculares (por exemplo, pancurônio). Essa miopatia aguda é generalizada, pode envolver músculos oculares e respiratórios, e pode resultar em quadriparesia. Elevações da creatina quinase podem ocorrer. Podem ser necessárias semanas ou anos até que ocorra melhora ou recuperação clínica após a interrupção do uso de corticosteróides.

A osteoporose é um comum, porém raramente reconhecido efeito adverso associado ao uso prolongado de altas doses de glicocorticóides

Distúrbios Renais e Urinários

Os corticosteróides devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência renal.

Investigações

Doses médias e altas de hidrocortisona ou cortisona podem causar elevação na pressão arterial, retenção salina e de água, e aumento da excreção de potássio. Esses efeitos são menos prováveis de ocorrer com os derivados sintéticos, exceto quando usados em altas doses. Uma dieta com restrição de sal e suplementação de potássio pode ser necessária. Todos os corticosteróides aumentam a excreção de cálcio.

Lesões, Envenenamento e Complicações Procedimentais

O succinato sódico de metilprednisolona não deve ser utilizado rotineiramente para o tratamento de traumas encefálicos, como demonstrado pelos resultados de um estudo multicêntrico. Os resultados do estudo revelaram um aumento da mortalidade nas 2 semanas, ou 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 Eventos Adversos

Recomenda-se cautela no tratamento prolongado com corticosteroide em idosos devido a aumento potencial do risco de osteoporose, bem como aumento do risco de retenção de fluidos com possível hipertensão resultante.

Uma vez que as complicações do tratamento com glicocorticóides dependem da dose e da duração do tratamento, deve-se avaliar a relação risco-benefício para cada caso individual quanto à dose e duração do tratamento, e quanto ao uso de terapia diária ou intermitente.

Deve-se utilizar a dose mais baixa possível de corticosteroide para o controle das condições sob tratamento e, quando for possível a redução na dose, esta deve ser gradual.

Uso em Crianças

Este produto contém álcool benzílico. Foi relatada associação entre essa substância e a "síndrome de gasping" fatal em bebês prematuros.

O crescimento e o desenvolvimento de lactentes e crianças em terapia prolongada com corticosteroide devem ser cuidadosamente observados. O crescimento pode ser suprimido em crianças recebendo a longo prazo e diariamente, a terapia de dose dividida com glicocorticóide e, portanto, o uso de tal regime deve ser restrito às indicações mais urgentes. A terapia com glicocorticóide em dias alternados geralmente evita ou minimiza este efeito colateral.

Lactentes e crianças em terapia prolongada com corticosteroide estão em risco especial de aumento da pressão intracraniana.

Doses elevadas de corticosteróides podem produzir pancreatite em crianças.

Fertilidade

Não há nenhuma evidência que os corticosteróides comprometam a fertilidade.

Gravidez

Alguns estudos em animais mostraram que os corticosteróides, quando administrados à mãe em altas doses, podem provocar malformações fetais. Contudo, os corticosteróides não parecem causar anomalias congênitas quando administrados a mulheres grávidas. Entretanto, como os estudos em humanos não podem excluir a possibilidade de danos, Solupren® deve ser utilizado durante a gravidez somente se claramente necessário.

Alguns corticosteróides atravessam facilmente a placenta. Um estudo retrospectivo apresentou aumento na incidência de nascimentos com baixo peso em crianças nascidas de mães recebendo corticosteróides. Embora insuficiência adrenal neonatal pareça ser rara em crianças que foram expostas no útero a corticosteróides, aquelas expostas a doses substanciais de corticosteróides devem ser cuidadosamente observadas e avaliadas para sinais de insuficiência adrenal.

Não se conhecem os efeitos dos corticosteróides no trabalho de parto e no nascimento.

Foi observada catarata em crianças nascidas de mães tratadas com corticosteróides a longo prazo durante a gravidez.

Solupren® 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 corticosteróides são excretados no leite humano.

Os corticosteróides distribuídos para o leite materno pode suprimir o crescimento e interferir na produção endógena de glicocorticóide em lactentes. Como estudos de reprodução adequados não foram realizados em seres humanos com glicocorticóides, estes fármacos devem ser administrados a lactantes apenas se for considerado que os benefícios da terapia compensam os riscos potenciais para o lactente.

O uso deste medicamento na gravidez, em lactantes, ou mulheres em idade fértil requer que os benefícios do medicamento sejam pesados contra o risco potencial para a mãe e o embrião ou feto.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito de corticosteróides na habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

Efeitos indesejáveis, tais como tontura, vertigem, distúrbios visuais e fadiga, são possíveis após o tratamento com corticosteróides. Se forem afetados, os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A metilprednisolona é um substrato da enzima citocromo P450 (CYP) e é metabolizada principalmente pela enzima CYP3A4. A CYP3A4 é a enzima dominante da subfamília CYP mais abundante no fígado de humanos adultos. Ela catalisa a 6 β -hidroxilação de esteróides, a etapa metabólica da Fase I essencial para ambos os corticosteróides endógenos e sintéticos. Muitos outros compostos também são substratos da CYP3A4, alguns dos quais (assim como outros fármacos) mostraram alterar o metabolismo de glicocorticóide por indução ou inibição da enzima CYP3A4.

Inibidores da CYP3A4 – Os fármacos que inibem a atividade da CYP3A4 geralmente diminuem o *clearance* hepático e aumentam a concentração plasmática de medicamentos que são substratos da CYP3A4, como metilprednisolona. Na presença de um inibidor da CYP3A4, a dose de metilprednisolona pode precisar ser ajustada para evitar a toxicidade por esteróide.

Indutores da CYP3A4 – Os fármacos que induzem a atividade da CYP3A4 geralmente aumentam o *clearance* hepático, resultando em diminuição da concentração plasmática de medicamentos que são substratos da CYP3A4. A coadministração pode exigir um aumento da dose de metilprednisolona para atingir o resultado desejado.

Substratos do CYP3A4 – Na presença de outro substrato da CYP3A4, o *clearance* hepático da metilprednisolona pode ser inibido ou induzido, com ajustes de dose correspondentes exigidos. É possível que os eventos adversos associados ao uso individual de cada fármaco possam ser mais prováveis de ocorrer com a coadministração.

Efeitos não mediados pela CYP3A4 – Outras interações e efeitos que ocorrem com a metilprednisolona estão descritos na Tabela 1 abaixo.

A Tabela 1 fornece uma lista e descrições das interações medicamentosas ou efeitos mais comuns e/ou clinicamente importantes com a metilprednisolona.

Tabela 1. Interações/efeitos importantes dos fármacos ou substâncias com a metilprednisolona

Classe do Fármaco ou Tipo - FÁRMACO ou SUBSTÂNCIA	Interação / Efeito
Antibacteriano - ISONIAZIDA	INIBIDOR DA CYP3A4 Adicionalmente, há um efeito potencial da metilprednisolona sobre a taxa de acetilação e <i>clearance</i> da isoniazida.
Antibiótico, Antituberculoso - RIFAMPICINA	INDUTOR DA CYP3A4
Anticoagulantes (orais)	O efeito da metilprednisolona sobre os anticoagulantes orais é variável. Há relatos de aumento, assim como de diminuição dos efeitos dos anticoagulantes quando administrados concomitantemente com corticosteróides. Portanto, os índices de coagulação devem ser monitorados

	para manter os efeitos anticoagulantes desejados.
Anticonvulsivantes - CARBAMAZEPINA	INDUTOR DA CYP3A4 (e SUBSTRATO)
Anticonvulsivantes - FENOBARBITAL - FENITOÍNA	INDUTORES DA CYP3A4
Anticolinérgicos - BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES	Os corticosteroides podem influenciar o efeito de anticolinérgicos. 1) Uma miopatia aguda foi relatada com o uso concomitante de doses elevadas de corticosteroides e anticolinérgicos, tais como fármacos bloqueadores neuromusculares (vide subitem Efeitos Músculoesqueléticos do item 5. Advertências e Precauções, para informações adicionais). 2) O antagonismo dos efeitos de bloqueio neuromuscular de pancurônio e vecurônio foi relatado em pacientes tomando corticosteroides. Esta interação pode ser esperada com todos os bloqueadores neuromusculares competitivos.
Antidiabéticos	Devido ao fato dos corticosteroides poderem aumentar as concentrações sanguíneas de glicose, podem ser necessários ajustes de dose de agentes antidiabéticos.
Antieméticos - APREPITANTO - FOSAPREPITANTO	INIBIDORES DA CYP3A4 (e SUBSTRATOS)
Antifúngico - ITRACONAZOL - CETOCONAZOL	INIBIDORES DA CYP3A4 (e SUBSTRATOS)
Antivirais - INIBIDORES DA HIV - PROTEASE	INIBIDORES DA CYP3A4 (e SUBSTRATOS) Inibidores da protease, tais como indinavir e ritonavir, podem aumentar as concentrações plasmáticas de corticosteroides.
Inibidores da Aromatase - AMINOGLUTETIMIDA	A supressão adrenal induzida pela aminoglutetimida pode impedir as alterações endócrinas causadas pelo tratamento prolongado com glicocorticoide.
Bloqueador do Canal de Cálcio - DILTIAZEM	INIBIDOR DA CYP3A4 (e SUBSTRATO)
Contraceptivos (orais) - ETINILESTRADIOL / NORETINDRONA - GRAPEFRUIT (TORANJA)	INIBIDOR DA CYP3A4 (e SUBSTRATO)
Imunossupressor - CICLOSPORINA	INIBIDOR DA CYP3A4 (e SUBSTRATO) 1) Ocorre inibição mútua do metabolismo com o uso concomitante de ciclosporina e metilprednisolona, que pode aumentar as concentrações plasmáticas de um ou ambos os fármacos. Portanto, é possível que os eventos adversos associados ao uso individual de cada fármaco possam ser mais prováveis de ocorrer após a administração concomitante. 2) Foram relatadas convulsões com o uso concomitante de metilprednisolona e ciclosporina.
Imunossupressor - CICLOFOSFAMIDA - TACROLIMO	SUBSTRATOS DA CYP3A4
Antibacteriano Macrolídeo - CLARITROMICINA	INIBIDORES DA CYP3A4 (e SUBSTRATOS)

- ERITROMICINA	
Antibacteriano Macrolídeo - TROLEANDOMICINA	INIBIDOR DA CYP3A4
Fármacos Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) - altas doses de ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	1) Pode haver aumento da incidência de sangramento gastrointestinal e ulceração quando os corticosteroides são administrados com AINEs. 2) A metilprednisolona pode aumentar o <i>clearance</i> de altas doses de ácido acetilsalicílico. Esta diminuição dos níveis séricos de salicilato pode levar a um aumento do risco de toxicidade por salicilato quando a metilprednisolona for suspensa.
Agentes Depletore de Potássio	Quando os corticosteroides são administrados concomitantemente com agentes depletore de potássio (por ex., diuréticos, anfotericina B), os pacientes devem ser cuidadosamente observados para o desenvolvimento de hipocalcemia. Há também um aumento do risco de hipocalcemia com o uso concomitante de corticosteroides com anfotericina B, xantenos, ou agonistas beta-2.

Incompatibilidades

Para evitar problemas de compatibilidade e estabilidade, é recomendado que o succinato sódico de metilprednisolona seja administrado separadamente de outros compostos administrados por via intravenosa (IV).

Fármacos fisicamente incompatíveis em solução com succinato sódico de metilprednisolona incluem, mas não se são limitados a alopurinol sódico, cloridrato de doxapram, tigeciclina, cloridrato de diltiazem, gluconato de cálcio, brometo de vecurônio, brometo de rocurônio, besilato de cisatracúrio, glicopirrolato, propofol (vide subitem Incompatibilidades do item 8. Posologia e Modo de Usar, para informações adicionais).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Solupren® 125 mg e 500 mg pó liofilizado injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Armazenar a solução preparada (solução reconstituída ou solução reconstituída diluída) à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), utilizando-a no período de 48 horas. Para reconstituição, usar apenas o diluente que acompanha a embalagem.

Características físicas e organolépticas: massa branca liofilizada. Diluente: líquido incolor com um leve odor de álcool benzílico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Solupren® pode ser administrado por injeção ou infusão intravenosa (IV) ou por injeção intramuscular (IM).

O método de primeira escolha para uso inicial em emergências é a injeção IV. Vide na Tabela 2 as doses recomendadas. A dose pode ser reduzida para lactentes e crianças, mas deve ser selecionada com base mais na gravidade da condição e na resposta do paciente do que na idade ou peso do paciente. A dose pediátrica não deve ser inferior a 0,5 mg/kg a cada 24 horas.

Tabela 2. Doses recomendadas de Solupren®

Indicação	Dosagem
Terapia adjuvante em condições de risco à vida	Administrar 30 mg/kg IV por um período de, pelo menos, 30 minutos. Essa dose pode ser repetida a cada 4 a 6 horas por até 48 horas.
Distúrbios reumáticos não responsivos à terapia padrão (ou durante episódios de exacerbação)	Administrar como pulsoterapia IV por pelo menos 30 minutos. O esquema pode ser repetido se não

	houver melhora dentro de uma semana após a terapia ou conforme as condições do paciente. 1 g/dia, IV, por 1 a 4 dias ou 1 g/mês, IV, por 6 meses
Lúpus eritematoso sistêmico não responsivo à terapia padrão (ou durante episódios de exacerbação)	Administrar como pulsoterapia IV por pelo menos 30 minutos. O esquema pode ser repetido se não houver melhora dentro de uma semana após a terapia ou conforme as condições do paciente. 1 g/dia, IV, por 3 dias
Esclerose múltipla não responsiva à terapia padrão (ou durante episódios de exacerbação)	Administrar como pulsoterapia IV por pelo menos 30 minutos. O esquema pode ser repetido se não houver melhora dentro de uma semana após a terapia ou conforme as condições do paciente. 1 g/dia, IV, por 3 ou 5 dias
Estados edematosos, tais como glomerulonefrite ou nefrite lúpica, não responsivos à terapia padrão (ou durante episódios de exacerbação)	Administrar como pulsoterapia IV por pelo menos 30 minutos. O esquema pode ser repetido se não houver melhora dentro de uma semana após a terapia ou conforme as condições do paciente. 30 mg/kg, IV, em dias alternados, por 4 dias ou 1 g/dia, IV, por 3, 5 ou 7 dias
Prevenção de náusea e vômito associados à quimioterapia para câncer	Para quimioterapia leve a moderadamente emetogênica: Administrar 250 mg IV por pelo menos 5 minutos, 1 hora antes do início da quimioterapia. Repetir a dose de metilprednisolona no início e no final da quimioterapia. Uma fenotiazina clorada pode ser usada também com a primeira dose de metilprednisolona para aumento do efeito. Para quimioterapia gravemente emetogênica: Administrar 250 mg IV por pelo menos 5 minutos com doses adequadas de metoclopramida ou butirofenona, 1 hora antes da quimioterapia. Repetir a dose de metilprednisolona no início e no final da quimioterapia.
Como terapia adjuvante em outras indicações	A dose inicial variará de 10 a 500 mg IV, dependendo da condição clínica. Doses maiores podem ser necessárias para o controle a curto prazo de condições graves e agudas. Doses iniciais até 250 mg devem ser administradas IV por um período de pelo menos 5 minutos, enquanto doses maiores devem ser administradas por pelo menos 30 minutos. Doses subsequentes podem ser administradas IV ou IM em intervalos determinados pela condição clínica e resposta do paciente.

Compatibilidade e Estabilidade

A compatibilidade IV e a estabilidade das soluções isoladas de Solupren[®], ou associadas a outros fármacos em misturas IVs, depende do pH da mistura, da concentração, do tempo, da temperatura e da

capacidade da metilprednisolona se solubilizar. Portanto, para evitar problemas de compatibilidade e estabilidade, é recomendado que Solupren® seja administrado separadamente de outros medicamentos sempre que possível, como *push* através de um equipo de medicamento IV, ou como uma solução IV (vide item 6. Interações Medicamentosas e subitem Reconstituição abaixo para informações adicionais).

Reconstituição

Para preparar as soluções para infusão IV, primeiro reconstituir Solupren® conforme indicado. A terapia pode ser iniciada com a administração IV de Solupren® por um período de pelo menos 5 minutos (p. ex., doses até 250 mg) ou de pelo menos 30 minutos (p. ex., doses de 250 mg ou mais). As doses subsequentes podem ser suspensas e administradas de maneira similar.

Como recomendação geral, os medicamentos para uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam.

Diluição da Solução Reconstituída

Se desejado, o medicamento pode ser administrado em soluções diluídas pela mistura do produto reconstituído com dextrose a 5% em água, solução salina isotônica ou dextrose a 5% em cloreto de sódio a 0,45% ou 0,9%.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Infecções e Infestações: infecção, infecção oportunista.

Distúrbios do Sistema Imunológico: hipersensibilidade ao medicamento (incluindo reação anafilática ou anafilatoide com ou sem colapso circulatório, parada cardíaca e broncoespasmo).

Distúrbios Endócrinos: cushingoide, hipopituitarismo, síndrome de abstinência de esteróide.

Distúrbios do Metabolismo e Nutrição: prejuízo da tolerância à glicose, alcalose hipocalêmica, dislipidemia, aumento da necessidade de insulina (ou agentes hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos), retenção de sódio, retenção de fluidos, balanço de nitrogênio negativo (devido ao catabolismo proteico), aumento da ureia sanguínea, aumento de apetite (que pode resultar em aumento de peso), lipomatose.

Distúrbios Psiquiátricos: transtorno afetivo (incluindo labilidade afetiva, humor deprimido, humor eufórico, dependência psicológica e ideação suicida), transtorno psicótico (incluindo mania, delírio, alucinação, esquizofrenia [agravamento]), confusão, transtorno mental, ansiedade, alteração de personalidade, oscilações de humor, comportamento anormal, insônia, irritabilidade.

Distúrbios do Sistema Nervoso: aumento da pressão intracraniana (com papiledema [hipertensão intracraniana benigna]), convulsão, amnésia, transtorno cognitivo, tontura, cefaleia.

Distúrbios Oculares: exoftalmia, glaucoma, catarata.

Distúrbios do Ouvido e Labirinto: vertigem.

Distúrbios Cardíacos: insuficiência cardíaca congestiva (em pacientes susceptíveis), arritmia.

Distúrbios Vasculares: hipertensão, hipotensão.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: soluços.

Distúrbios Gastrointestinais: hemorragia gástrica, perfuração intestinal, úlcera péptica (com possível perfuração e hemorragia por ulceração péptica), pancreatite, peritonite, esofagite ulcerativa, esofagite, dor abdominal, distensão abdominal, diarreia, dispepsia, náusea.

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo: angioedema, edema periférico, equimose, púrpura, atrofia da pele, estria na pele, hipopigmentação da pele, hirsutismo, exantema, eritema, prurido, urticária, acne, hiperidrose.

Distúrbios Músculo-esqueléticos e do Tecido Conjuntivo: osteonecrose, fratura patológica, retardo do crescimento (em crianças), atrofia muscular, miopatia, osteoporose, artropatia neuropática, artralgia, mialgia, fraqueza muscular.

Distúrbios do Sistema Reprodutivo e da Mama: menstruação irregular.

Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração: dificuldade de cicatrização, reação no local da injeção, fadiga, indisposição.

Investigações: aumento na alanina aminotransaminase (ALT, TGP), aumento na aspartato aminotransaminase (AST, TGO), aumento na fosfatase alcalina sanguínea, aumento da pressão intraocular, diminuição da tolerância a carboidrato, diminuição de potássio no sangue, aumento de cálcio na urina, supressão de reações em testes cutâneos.

Lesão, Envenenamento e Complicações de Procedimento: ruptura de tendão (particularmente do tendão calcâneo [de Aquiles]), fratura por compressão de vértebras.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há síndrome clínica da superdosagem aguda com corticosteróides. Relatos de toxicidade aguda e/ou morte após superdosagem de corticosteróides são raros. Em caso de superdosagem, não há antídoto específico disponível; o tratamento é sintomático e de apoio. A metilprednisolona é dialisável.

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

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.0646.0117

Farmacêutico Responsável: Geisa Acetto Cavalari - CRF-SP N° 33.509

Produzido por:

Eurofarma Laboratórios S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3465

Campo Belo – São Paulo – SP

Embalado por:

LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO BERGAMO LTDA.

Rua Rafael de Marco, 43 – Pq. Industrial – Jd. das Oliveiras

Taboão da Serra – SP

CNPJ: 61.282.661/0001-41

Indústria Brasileira

SAC Bergamo 0800-0113653

www.laboratoriobergamo.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/04/2013.

Esta bula foi aprovada em 05/07/2013



Histórico de alteração para bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
-	10457 – SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula - RDC 60/12	05/07/2013	05/07/2013	N/A