

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Urbason 8 mg polvo y disolvente para solución inyectable
Urbason 20 mg polvo y disolvente para solución inyectable
Urbason 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable
Urbason 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Urbason 8 mg polvo y disolvente para solución inyectable: cada ampolla contiene 10,61 mg de metilprednisolona hemisuccinato sódico, equivalente a 8 mg de metilprednisolona.

Urbason 20 mg polvo y disolvente para solución inyectable: cada ampolla contiene 26,52 mg de metilprednisolona hemisuccinato sódico, equivalente a 20 mg de metilprednisolona.

Urbason 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable: cada ampolla contiene 53,05 mg de metilprednisolona hemisuccinato sódico, equivalente a 40 mg de metilprednisolona.

Urbason 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión: cada ampolla contiene 331,48 mg de metilprednisolona hemisuccinato sódico, equivalente a 250 mg de metilprednisolona.

Excipientes con efecto conocido: sodio (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Urbason 8, 20 y 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Urbason 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión

Polvo y disolvente para solución inyectable o polvo y disolvente para solución para perfusión.

Ampolla de liofilizado: polvo blanquecino.

Ampolla de disolvente: líquido incoloro y transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

En aquellas situaciones que requieran un tratamiento corticoide inmediato, en casos graves o cuando la administración por vía oral no es posible, entre ellas:

Exacerbaciones agudas de asma.

Shock anafiláctico y situaciones clínicas mediadas por mecanismos de hipersensibilidad inmediata que constituyan un peligro inmediato para la vida del paciente (p. ej. angioedema, edema laríngeo).

En intoxicaciones accidentales por venenos de insectos y serpientes como prevención del shock anafiláctico.

Edema cerebral, lesiones medulares (siempre y cuando la terapia se inicie dentro de las 8 horas de haber ocurrido la lesión).

Crisis addisonianas y shock secundario a la insuficiencia adrenocortical.

Brotos agudos de esclerosis múltiple.

Como coadyuvante en quimioterapia.

Tratamiento del rechazo agudo de trasplantes de órganos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La posología se establece en base a la gravedad del cuadro y la respuesta del paciente al tratamiento.

De forma general, se recomienda de 20 a 40 mg al día en adultos y de 8 a 16 mg al día en niños.

En los casos graves, en los que en el transcurso de media hora no se haya alcanzado un efecto terapéutico suficiente, pueden repetirse las inyecciones, hasta una cantidad de 80 mg, como dosis máxima recomendada.

Los intervalos entre dos inyecciones serán de 30 minutos a 24 horas, dependiendo de la gravedad del paciente.

En las situaciones que comporten riesgo vital para el paciente, se recomienda comenzar el tratamiento con dosis únicas de 250 a 1000 mg de metilprednisolona en adultos y de 4 a 20 mg/kg de peso corporal en niños.

A continuación se especifican las dosis recomendadas según las distintas indicaciones:

- Exacerbaciones agudas de asma: de 30 a 90 mg al día. En *status asthmaticus* se recomienda de 250 a 500 mg de metilprednisolona.
- Shock anafiláctico y situaciones de peligro inmediato para la vida del paciente: de 250 a 500 mg de metilprednisolona.
- Edema cerebral: de 250 a 500 mg de metilprednisolona.
- Crisis addisonianas: de 16 a 32 mg en perfusión, seguidos de otros 16 mg durante 24 horas. En estas crisis y en el síndrome de Waterhouse-Friderichsen, está indicada la administración simultánea de mineralocorticoides.
- Brotos agudos de esclerosis múltiple: generalmente 1 g al día por vía intravenosa, entre 3 y 5 días.
- Crisis de rechazo: hasta 30 mg de metilprednisolona/kg de peso corporal.

En los casos de edema cerebral, *status asthmaticus* y crisis inmunológicas, se recomienda continuar el tratamiento con la forma oral de Urbason comprimidos en dosis gradualmente menores.

Urbason se utiliza añadido a la terapia de base (p. ej. reemplazamiento del volumen de fluidos circulatorios, tratamiento del corazón y de la circulación, administración de anticuerpos, analgesia, etc.).

La duración del tratamiento con Urbason dependerá de la evolución clínica individual.

Un tratamiento prolongado con Urbason, particularmente con dosis relativamente altas, no debe interrumpirse bruscamente, sino de forma gradual (y si fuera preciso, bajo tratamiento adicional con ACTH).

Forma de administración

Administración mediante inyección intravenosa o intramuscular.

En caso de shock u otra situación aguda, los glucocorticoides deberán ser administrados por vía intravenosa.

La inyección intravenosa se debe aplicar lentamente (cada ampolla en 1 o 2 minutos).

También puede administrarse por perfusión intravenosa.

Según el cuadro clínico y los resultados obtenidos, la inyección puede repetirse durante las primeras horas de tratamiento.

Para consultar las instrucciones de la preparación de la solución a administrar, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, otros glucocorticoides o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Exceptuando las terapias sustitutivas y de urgencia, Urbason no debe ser administrado en los siguientes casos:

- pacientes con úlceras gástricas o duodenales (riesgo de empeoramiento).
- pacientes con desmineralización ósea grave (osteoporosis) (riesgo de empeoramiento).
- pacientes con antecedentes de desórdenes psiquiátricos, como inestabilidad emocional o tendencias psicóticas (riesgo de exacerbación).
- pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o abierto (riesgo de empeoramiento).
- pacientes con queratitis herpética (riesgo de empeoramiento).
- pacientes con linfadenopatía consecutiva a la vacuna BCG (riesgo de empeoramiento).
- pacientes con infección por amebas (riesgo de empeoramiento).
- pacientes con micosis sistémica (riesgo de empeoramiento).
- pacientes con poliomielitis (a excepción de la forma bulboencefálica) (riesgo de empeoramiento).
- pacientes con determinadas enfermedades virales (p. ej. varicela, herpes simple, o -durante la fase virémica- herpes zóster), ya que existe riesgo de empeoramiento, incluyendo amenaza para la vida (ver sección 4.4).
- pacientes con tuberculosis latente o manifiesta, incluso si sólo se sospecha, ya que existe riesgo de manifestación de la tuberculosis latente o empeoramiento de la manifiesta.
- durante el periodo pre y post-vacunal (aproximadamente 8 semanas antes y 2 semanas después de la vacunación) ya que puede aumentar el riesgo de complicaciones debidas a la vacunación.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido al riesgo de perforación intestinal con peritonitis, Urbason sólo debe ser utilizado en los siguientes casos cuando existan importantes razones médicas para ello y los pacientes sean monitorizados adecuadamente:

- colitis ulcerosa grave con riesgo de perforación, absesos o inflamaciones purulentas.
- diverticulitis.
- anastomosis intestinales recientes.

El empleo de glucocorticoides puede debilitar la respuesta inmune, y pueden surgir nuevas infecciones, o activarse microorganismos oportunistas y pueden manifestarse infecciones latentes.

En infecciones graves, Urbason debe ser empleado únicamente junto al tratamiento causal.

Los glucocorticoides pueden enmascarar los signos de una infección haciendo más difícil el diagnóstico de infecciones existentes o en desarrollo.

En pacientes que reciben glucocorticoides sistémicos por motivos distintos a la terapia sustitutiva, determinadas infecciones virales podrían agravarse siendo algunas veces amenazantes para la vida del paciente (ver sección 4.3).

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Se han notificado arritmias cardíacas y paro cardíaco en pacientes tratados con pulsos intravenosos de altas dosis de Urbason, incluso en pacientes que no presenten anomalías cardíacas conocidas. Por lo tanto se recomienda una monitorización estrecha durante el tratamiento y algunos días después de la interrupción del tratamiento.

Exceptuando los pacientes que ya hayan sufrido la varicela, los niños y adultos en tratamiento con Urbason deberán tomar las medidas razonables para evitar el contacto personal con las personas que padezcan p. ej. varicela o herpes zóster. Si durante el tratamiento con Urbason se estuviera expuesto a estas infecciones, se debe contactar con un médico inmediatamente, incluso si no se presentara ningún síntoma.

Se recomienda que los pacientes tratados con dosis terapéuticas de glucocorticoides (aparte de aquellos que reciban terapia de sustitución con glucocorticoides) no sean vacunados, porque la respuesta mediada por anticuerpos podría ser inadecuada o podrían desarrollarse complicaciones neurológicas.

Los pacientes con reactividad a la tuberculina deben ser monitorizados cuidadosamente, a causa del riesgo de reactivación. Es recomendable administrar quimiopprofilaxis a estos pacientes durante los tratamientos de larga duración con glucocorticoides.

En pacientes con miastenia gravis, particularmente si están recibiendo un tratamiento con altas dosis de glucocorticoides, existe un riesgo de posible empeoramiento de la miastenia, (habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento con glucocorticoides), y progreso a una crisis miasténica. Por lo tanto, se recomienda que la dosis de Urbason sea baja al principio del tratamiento, aumentándose gradualmente.

El estado metabólico de los pacientes diabéticos debe ser monitorizado (riesgo de empeoramiento del control metabólico) y, si fuera necesario, la medicación antidiabética debe ser ajustada.

Particularmente tras un tratamiento prolongado con dosis relativamente altas, debe tenerse en cuenta la posibilidad de retención de sodio y fluidos y una tendencia hacia la hipopotasemia. En tales casos, es necesario asegurar una ingesta adecuada de potasio y restringir la ingesta de sodio y monitorizar los niveles de potasio en el suero.

En casos graves de hipertensión e insuficiencia cardíaca debe tenerse en cuenta un posible incremento de la hipertensión y un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, se requiere una monitorización adecuada de estos pacientes.

Se ha notificado la aparición de cardiomiopatía hipertrófica en bebés prematuros después de la administración sistémica de glucocorticosteroides. Se deben realizar ecocardiogramas para monitorizar la

estructura del miocardio y su función en los bebés que estén recibiendo glucocorticoides sistémicos (ver sección 4.8).

En el tratamiento de larga duración con glucocorticoides, son necesarios controles médicos habituales, incluyendo los controles oftalmológicos, debido a la posible aparición de opacidades en el cristalino, e incremento de la presión intraocular.

Se recomienda evitar la supresión brusca de un tratamiento prolongado con metilprednisolona, debido al riesgo de precipitación de un episodio de insuficiencia adrenocortical aguda (ver sección 4.8).

Los efectos de los glucocorticoides están potenciados en pacientes hipotiroideos o en los pacientes con cirrosis hepática, por lo que podría ser necesaria una reducción de la dosis. Se requiere una monitorización cuidadosa de estos pacientes.

El tratamiento a largo plazo con corticoides puede producir osteoporosis.

Se ha notificado trombosis, incluyendo el tromboembolismo venoso, con el uso de corticosteroides. Por tanto, los corticosteroides se deben utilizar con precaución en los pacientes que tienen o podrían tener predisposición a sufrir trastornos tromboembólicos.

Efectos hepatobiliares

La administración de metilprednisolona en inyección cíclica IV (normalmente en una dosis inicial de ≥ 1 g/día) puede provocar lesión hepática inducida por fármacos, como hepatitis aguda o enzimas hepáticas aumentadas. Se han notificado casos raros de hepatotoxicidad. El tiempo de aparición de estas reacciones adversas puede ser de varias semanas o más. En la mayor parte de los casos notificados se observó la resolución de las reacciones adversas tras la interrupción del tratamiento. Por tanto, se requiere un seguimiento adecuado.

Después de la administración de corticosteroides se han reportado crisis de feocromocitoma que pueden ser fatales. Solo deben administrarse corticosteroides a pacientes con sospecha al/o feocromocitoma identificado después de una apropiada evaluación del riesgo/beneficio.

No se recomienda la utilización de Urbason durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.6).

En pacientes con esclerosis sistémica, se han notificado casos de crisis renal esclerodérmica (incluyendo casos mortales) con hipertensión y/o disminución de la producción de orina con una dosis diaria de 12 mg o más de metilprednisolona. Por lo tanto, se deben controlar rutinariamente la presión arterial y la función renal (creatinina sérica) en estos pacientes (ver sección 4.8).

Población pediátrica

En este grupo de población, las dosis elevadas de metilprednisolona pueden producir pancreatitis agudas graves. También se ha visto un incremento de la presión intracraneal (con síntomas como papiledema, parálisis oclomotora, pérdida visual, cefalea).

Debido al riesgo de retraso en el crecimiento, Urbason debe ser únicamente empleado en niños cuando existan importantes razones médicas para ello.

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda precaución en ancianos con tratamientos prolongados, debido al riesgo de exacerbación de una osteoporosis incipiente o declarada, y por la tendencia a incrementar la retención hidrosalina y la tensión arterial.

Interferencias con pruebas analíticas

Test de alergias: Urbason puede suprimir las reacciones cutáneas en los tests de alergia.

Uso en deportistas

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

Advertencias sobre excipientes

- Estos medicamentos contienen menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por ampolla, esto es; esencialmente “exentos de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Anfotericina B: posible aumento de la hipopotasemia, con riesgo de toxicidad. Se deben vigilar los niveles plasmáticos de potasio.
- Anticolinesterasa (neostigmina, piridostigmina): descritos casos de antagonismo del efecto de los anticolinesterasa, con depresión muscular. Los efectos no revirtieron con inhibidores de la acetilcolinesterasa. Algunos casos necesitaron ventilación mecánica. A pesar de la interacción, se han utilizado con éxito en miastenia grave. La terapia alternante con prednisona parece segura.
- Antidiabéticos: los glucocorticoides pueden reducir el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos. Los pacientes tratados con antidiabéticos pueden precisar un ajuste de la dosis.
- Antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. ácido acetilsalicílico, indometacina) y alcohol: pueden incrementar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- Algunos informes describen que prednisona e hidrocortisona antagonizan el bloqueo neuromuscular en pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal tratados con pancuronio.
- Ciclosporina: debido a la inhibición mutua del metabolismo, se incrementa el riesgo de convulsiones cerebrales.

Se ha comunicado posible reducción del metabolismo hepático del corticoide. Estudios similares han evidenciado un aumento de las concentraciones plasmáticas mínimas de ciclosporina. Hay evidencias clínicas de convulsiones en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea tratados con metilprednisolona. También se ha observado un aumento de la incidencia de hiperglucemia y diabetes en pacientes sometidos a trasplante renal. La asociación de corticoides y ciclosporina es muy frecuente. Se deben vigilar posibles signos de toxicidad.

- Claritromicina, eritromicina: se ha observado un considerable aumento de las concentraciones plasmáticas de metilprednisolona.
- Derivados de la cumarina: el efecto anticoagulante puede reducirse, haciéndose necesario un control de los índices de coagulación.

- Diltiazem: inhibición del metabolismo de la metilprednisolona (CYP3A4) e inhibición de la glicoproteína-P. Aumento de los niveles plasmáticos de metilprednisolona con posible potenciación de su efecto y/o toxicidad. El paciente debe monitorizarse cuando inicia el tratamiento con metilprednisolona. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.
- Diuréticos: puede ocurrir un aumento de la excreción de potasio, es decir, puede producirse una posible potenciación de la toxicidad por aumento de la hipopotasemia. Se deben vigilar los niveles plasmáticos de potasio.
- Estrógenos (p. ej. anticonceptivos orales): el empleo concomitante de estrógenos puede alterar el metabolismo de los corticoides incluida la metilprednisolona. Las necesidades de corticoides pueden reducirse en pacientes que toman estrógenos.
- Glucósidos cardiotónicos (digitálicos): la acción de los digitálicos puede estar potenciada por una hipopotasemia potencial con aumento de la toxicidad cardiaca. Se debe vigilar al paciente.
- Inductores enzimáticos (carbamazepina, antiepilépticos como fenitoína, barbitúricos o primidona, rifampicina, rifabutina): algunos corticoides son metabolizados por el CYP3A4, por lo que los inductores enzimáticos pueden disminuir los niveles plasmáticos del corticoide. Los efectos del corticoesteroide pueden estar disminuidos.
- Inhibidores de CYP3A: se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.
- Inhibidores enzimáticos (ketoconazol): posible aumento de las concentraciones plasmáticas del corticoide.
- Relajantes musculares no despolarizantes: puede prolongarse la relajación (ver sección 4.8).
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol): posible disminución la absorción oral del corticoide. Se debe vigilar al paciente.
- Salicilatos: posible disminución de las concentraciones de salicilato, con pérdida de actividad, por posible aumento de su eliminación. La asociación conjunta de ambos fármacos puede aumentar la incidencia de úlcera gástrica o hemorragia intestinal. Se debe vigilar al paciente.
- Teofilina: posible alteración de la acción farmacológica de ambos fármacos.
- Toxoides y vacunas: los corticoides disminuyen la respuesta inmunológica a vacunas y toxoides, también promueven la replicación de los gérmenes de las vacunas vivas atenuadas. La vacunación rutinaria debiera ser diferida en pacientes tratados con corticoides. Si no fuera posible, se aconseja realizar pruebas serológicas para conocer la respuesta inmunológica. La inmunización puede llevarse a cabo en caso de terapia de reemplazo.
- Zumo de pomelo: posible aumento de las concentraciones plasmáticas de metilprednisolona. Se debe evitar ingerir grandes cantidades de zumo de pomelo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Metilprednisolona atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de metilprednisolona en mujeres embarazadas. Se dispone de información limitada relativa al uso y la seguridad de metilprednisolona durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva de metilprednisolona, que no ha sido observada en humanos (ver sección 5.3) durante el embarazo. Durante el embarazo o en caso de que exista posibilidad de embarazo, el tratamiento debe restringirse a los casos absolutamente necesarios (razones médicas que lo requieran), como tratamientos de restauración hormonal, etc.

Lactancia

Metilprednisolona se excreta a la leche materna. Tratamientos prolongados con dosis elevadas podrían afectar a la función adrenal del lactante, por lo que se recomienda monitorización del mismo. Si fueran necesarias dosis relativamente altas por motivos clínicos, debe evitarse la lactancia materna para evitar que el lactante ingiera metilprednisolona con la leche.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos de los efectos adversos (p. ej. reducción de la agudeza visual resultante de la opacificación del cristalino o del aumento de la presión intraocular, mareo o cefalea) podrían alterar la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar, y por lo tanto, constituir un riesgo en situaciones en las cuales estas capacidades son de especial importancia (p. ej. conducción de vehículos o utilización de maquinaria).

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En la mayor parte de los casos las reacciones adversas afectan principalmente al sistema endocrino y al equilibrio electrolítico.

La administración de este medicamento puede producir las siguientes reacciones adversas, especialmente cuando se utiliza a dosis altas y en tratamientos prolongados:

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Frecuentes: distribución anormal de grasas, como obesidad troncal, cara de luna llena y aumento en los niveles de glucemia.

Se ha comunicado aumento de peso, diabetes por esteroides, cambios en las fracciones de lípidos séricos y lipomatosis.

También aparecen trastornos de la secreción de hormonas sexuales como amenorrea o hirsutismo.

Raras: impotencia, inhibición o atrofia de la corteza suprarrenal y el retraso del crecimiento en niños. También se puede observar un aumento del catabolismo proteico, posiblemente acompañado de elevación de los niveles de urea.

Muy raras: acumulación reversible de tejido graso en el canal epidural, o en la cavidad torácica (epicárdica, mediastínica).

Frecuencia no conocida: lipomatosis epidural.

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: arritmias o paro cardiaco (relacionadas con terapia intravenosa intermitente a altas dosis). Cardiomiopatía hipertrófica en bebés prematuros.

Trastornos vasculares

Frecuentes: retención de sodio y acumulación de agua en los tejidos, aumento de la excreción de potasio y posiblemente, hipopotasemia.

Asimismo, puede aumentar la congestión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca y desarrollarse hipertensión (ver sección 4.4).

Otras reacciones adversas comunicadas son enfermedades de los vasos sanguíneos incluyendo vasculitis y aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebral).

Frecuencia no conocida: acontecimientos trombóticos.

La tendencia a la trombocitosis y el aumento del riesgo de trombosis son otros efectos que se han notificado con la administración de metilprednisolona.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: cambios en la piel, como atrofia cutánea, estrías, acné, equimosis y petequias.

Raras: reacciones de hipersensibilidad (p. ej. rash cutáneo). Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad incluyendo shock en casos raros después de la administración parenteral, especialmente en pacientes con asma bronquial o después de un trasplante renal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: enlentecimiento de la cicatrización de las heridas.

Frecuencia no conocida: leucocitosis. Al inicio del tratamiento se puede desarrollar leucocitosis, aunque suele ser de naturaleza reversible, ya que desaparece durante el mismo. Trombocitopenia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: osteoporosis por esteroides, en casos graves con riesgo de fracturas.

Raras: debilidad muscular, que suele ser reversible. En pacientes con miastenia gravis, podría producirse un empeoramiento reversible de la debilidad muscular que podría evolucionar a una crisis miasténica (ver secciones 4.4 y 4.5). Puede aparecer miopatía aguda grave por relajantes musculares no despolarizantes.

Muy raras: casos de necrosis ósea aséptica en la cabeza del fémur o del húmero, rotura de tendones (p. ej. del tendón de Aquiles), especialmente en casos de daño previo en el tendón, en pacientes con desórdenes metabólicos tales como uremia o diabetes mellitus.

Pueden ocurrir alteraciones musculares, especialmente cuando Urbason se administra, a altas dosis y durante largos períodos de tiempo, con medicamentos que producen relajación del músculo (ver sección 4.5).

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: crisis renal esclerodérmica*

*La prevalencia de crisis renal esclerodérmica varía en las diferentes subpoblaciones. El riesgo más alto se ha observado en pacientes con esclerosis sistémica difusa. El riesgo más bajo se ha observado en pacientes con esclerosis sistémica limitada y esclerosis sistémica aparecida en la juventud.

Trastornos gastrointestinales

Raras: úlceras gástricas o duodenales.

También pueden presentarse perforaciones de úlceras gástricas o duodenales con p. ej. peritonitis, pancreatitis o malestar de la parte superior del abdomen.

Trastornos hepatobiliares

Hepatitis, enzimas hepáticas aumentadas, colestasis y daño hepático hepatocelular que incluye insuficiencia hepática aguda (ver sección 4.4).

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: crisis de feocromocitoma (efecto clase) (ver sección 4.4).

Trastornos oculares

Raras: lesiones en los ojos (opacidad del cristalino, aumento de la presión intraocular, cataratas y glaucoma).

Frecuencia no conocida: coriorretinopatía, visión borrosa (ver también sección 4.4).

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: disminución de las defensas del organismo e incremento del riesgo de infección.

Determinadas enfermedades virales como varicela, herpes simple, o herpes zóster (durante la fase virémica) podrían agravarse, en algunas ocasiones suponiendo una amenaza para la vida (ver secciones 4.3 y 4.4).

Trastornos del sistema nervioso

Raras: convulsiones cerebrales.

Frecuencia no conocida: se han notificado vértigo, cefaleas e insomnio.

Trastornos psiquiátricos

Raras: desarrollo o empeoramiento de alteraciones psiquiátricas como euforia, cambios de humor, cambios de personalidad, depresión severa o manifestación de psicosis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: puede producirse atrofia tisular después de la inyección en tejido adiposo.

Si la dosis de metilprednisolona fuese reducida demasiado rápidamente después de un tratamiento prolongado, podrían producirse mialgias y artralgias, así como disnea, anorexia, náuseas y vómitos, fiebre, hipotensión, hipoglucemia, e incluso, muerte por insuficiencia adrenocortical aguda (ver sección 4.5).

Los datos en animales son insuficientes en lo que respecta a la fertilidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede producir ansiedad, depresión, confusión mental, espasmos o hemorragias gastrointestinales, hiperglucemia, hipertensión arterial y edema.

El tratamiento incluye medidas sintomáticas: oxígeno, fluidoterapia y mantenimiento de la temperatura corporal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Corticosteroides para uso sistémico. Monofármacos

Código ATC: H02AB Glucocorticoides.

Glucocorticoide de duración de acción intermedia, con prácticamente nula potencia mineralocorticoide.

Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción los esteroides se basa en la interacción de éstos con unos receptores citoplasmáticos intracelulares específicos. Una vez formado el complejo receptor-glucocorticoide, éste penetra en el núcleo, donde interactúa con secuencias específicas de ADN, que estimulan o reprimen la transcripción génica de ARNm específicos que codifican la síntesis de determinadas proteínas en los órganos diana, que, en última instancia, son las auténticas responsables de la acción del corticoide

Efectos farmacodinámicos:

- Acción antiinflamatoria: su acción es independiente de la etiología (infecciosa, química, física, mecánica, inmunológica) y conlleva la inhibición de las manifestaciones inmediatas (rubor, calor, dolor, tumefacción) y tardías de la inflamación (proliferación fibroblástica, formación de fibrina, cicatrización). Los glucocorticoides inducen la síntesis de lipocortina-1, que inhibe la activación de la fosfolipasa A2, (enzima que libera los ácidos grasos poliinsaturados precursores de las prostaglandinas y leucotrienos y factor de agregación plaquetaria (PAF), todos ellos potentes mediadores del proceso inflamatorio.

- Acción inmunodepresora: produce una disminución de la respuesta inmunológica del organismo al interferir en las señales interleucocitarias mediadas por las linfoquinas. Inhiben la interacción macrófago-linfocito y la posterior liberación de IL-2; como resultado, suprimen la activación de los linfocitos T producida por antígenos y la síntesis de citoquinas por los linfocitos T activados.

Como consecuencia de estas acciones de la metilprednisolona, se utiliza en determinadas situaciones de emergencia.

- Acciones metabólicas: metabolismo hidrocarbonado: disminuye la captación de glucosa por los tejidos, excepto en el cerebro y el corazón, y estimulan la gluconeogénesis hepática, pues facilitan la conversión de aminoácidos, ácidos grasos y glicerol en glucosa. Como consecuencia, produce hiperglucemia y glucosuria, aumentan la resistencia a la insulina, agravan la situación metabólica del paciente diabético. Además, aumenta el depósito de glucógeno en el hígado y el músculo esquelético.

Metabolismo proteico: inhibe la síntesis proteica, aumenta la actividad proteolítica y estimula la degradación de las proteínas del músculo esquelético, hueso y tejido conjuntivo, en aminoácidos que se utilizan en la síntesis de glucosa (neoglucogénesis).

Inhibe la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno, lo que produce fragilidad capilar, retrasa la cicatrización de las heridas, adelgaza el grosor de la piel y facilita la aparición de estrías cutáneas.

Metabolismo lipídico: aumenta el apetito y la ingesta calórica, estimulan la lipólisis. Por otro lado, aumenta la lipogénesis, efecto que podría estar mediado por la insulina liberada en respuesta a la hiperglucemia. El resultado de estos efectos contrapuestos es una redistribución anormal de la grasa corporal, promoviendo su

acumulación en la cara, cuello y abdomen, mientras que las extremidades permanecen delgadas debido a la hipotrofia muscular. En tratamientos crónicos, dosis altas de glucocorticoides pueden aumentar los niveles plasmáticos de colesterol total y de triglicéridos.

Metabolismo hidroelectrolítico: presenta un cierto efecto mineralocorticoide, produciendo retención de sodio y agua, edemas, hipertensión arterial e hipopotasemia, que contribuyen a la debilidad muscular. El metabolismo del calcio también se modifica. Los glucocorticoides inhiben la acción de la vitamina D (disminuyen la absorción intestinal de Ca^{2+}), aumentan la eliminación renal de Ca^{2+} e inhiben la actividad osteoblástica formadora de matriz ósea. Como consecuencia producen hipocalcemia.

- Acciones sobre el Sistema Nervioso Central: tienden a producir una elevación del estado de ánimo con sensación de bienestar y euforia. En tratamientos crónicos producen insomnio, irritabilidad y, en ocasiones, ansiedad, depresión, manía, reacciones psicóticas.

Terapia de sustitución

Dosis fisiológicas de metilprednisolona remplazan el cortisol endógeno en los casos de fallo o insuficiencia cortico-adrenal. Influye en el metabolismo de los carbohidratos, de las proteínas y de los lípidos. Dada la práctica ausencia de efectos mineralocorticoides de metilprednisolona, se debe administrar de forma concomitante un mineralocorticoide en los casos de terapia de sustitución, cuando el fallo de la función cortico-adrenal es total.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Su biodisponibilidad oral es del 80 % ($T_{\text{máx}} = 90$ min). Los alimentos retrasan la absorción pero no la reducen.

Distribución

Su volumen aparente de distribución es de 1,2-1,5 l/kg siendo distribuida ampliamente por todo el organismo. Difunde a través de la barrera placentaria y lactosanguínea. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 62%, se une sólo a la albúmina pero no a la transcortina.

Eliminación

Es metabolizado en el hígado, dando lugar a metabolitos sin actividad biológica significativa, siendo eliminado mayoritariamente con la orina, <10% se excreta en forma inalterada. Su aclaramiento total es de 4-8 ml/min/kg. Su semivida de eliminación es de 4-8 h y su semivida biológica es de 18-36 h.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La DL_{50} en ratas por vía oral es mayor de 4000 mg/kg de peso corporal.

Toxicidad crónica

En estudios subcrónicos realizados en animales, se describieron efectos como policitemia, linfopenia, atrofia del timo y de la corteza adrenal, desde 12,5 mg/kg, considerada ésta como equivalente a dosis terapéutica humana. También se ha observado incremento del almacenamiento de glucógeno hepático, desde 1 mg/kg de dosis.

El tratamiento crónico con dosis diarias entre 3 y 10 mg/kg de peso ha producido en animales una reducción de la respuesta inmune, reducción de la actividad de la médula ósea, atrofia de los músculos esqueléticos, alteración en el peso de los ovarios y testículos (perro: reducción del peso testicular, rata:

incremento del peso de los ovarios y testículos) y disminución del peso de la próstata (perro) y vesículas seminales (rata), polidipsia, diarrea y empeoramiento del estado general.

Carcinogénesis

No existen datos procedentes de estudios de larga duración referentes a carcinogénesis en animales.

Mutagénesis

La mutagénesis de metilprednisolona no ha sido estudiada en profundidad. El test de Ames fue negativo.

Teratogenia

En estudios en animales, los glucocorticoides causaron alteraciones en el crecimiento intrauterino, por lo que no se puede descartar que se produzcan efectos similares en tratamientos de larga duración durante la gestación, en humanos.

En experimentos realizados en animales, metilprednisolona produjo paladar hendido en ratones. Las ratas y los conejos fueron resistentes a este efecto.

Otras alteraciones congénitas observadas en animales, que no han sido observadas en humanos, son microcefalia, hepatomegalia, disminución del tamaño de la médula suprarrenal y el timo.

Los datos relativos a la seguridad de metilprednisolona administrada durante la gestación en humanos son insuficientes. Los datos disponibles correspondientes a la administración de glucocorticoides durante el primer trimestre de embarazo no han puesto de manifiesto un incremento del riesgo de teratogenia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Urbason 8 mg polvo y disolvente para solución inyectable: fosfato disódico dihidrato, fosfato monosódico monohidrato, agua para preparaciones inyectables.

Urbason 20 mg polvo y disolvente para solución inyectable: fosfato disódico dihidrato, fosfato monosódico monohidrato, agua para preparaciones inyectables.

Urbason 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable: fosfato disódico dihidrato, fosfato monosódico monohidrato, agua para preparaciones inyectables.

Urbason 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión: fosfato disódico dihidrato, fosfato monosódico monohidrato, agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No debe mezclarse en la misma jeringa con otras soluciones que no sean suero fisiológico (solución de cloruro sódico 0,9%) o solución glucosada al 5%.

Debe evitarse la administración conjunta de soluciones reconstituidas de Urbason inyectable con otros medicamentos en la misma jeringa, ya que podría producirse una precipitación. La mezcla con soluciones para perfusión podría dar lugar también a un enturbiamiento de la solución o a la formación de precipitados.

6.3. Periodo de validez

5 años.

Una vez reconstituida la solución deberá utilizarse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar las ampollas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Urbason 8 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Envase conteniendo 1 ampolla de vidrio con liofilizado y 1 ampolla de vidrio de 2 ml con disolvente.

Envase conteniendo 3 ampollas de vidrio con liofilizado y 3 ampollas de vidrio de 2 ml con disolvente.

Urbason 20 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Envase conteniendo 1 ampolla de vidrio con liofilizado y 1 ampolla de vidrio de 2 ml con disolvente.

Envase conteniendo 3 ampollas de vidrio con liofilizado y 3 ampollas de vidrio de 2 ml con disolvente.

Urbason 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable

Envase conteniendo 1 ampolla de vidrio con liofilizado y 1 ampolla de vidrio de 2 ml con disolvente.

Envase conteniendo 3 ampollas de vidrio con liofilizado y 3 ampollas de vidrio de 2 ml con disolvente.

Urbason 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión

Envase conteniendo 1 ampolla de vidrio con liofilizado y 1 ampolla de vidrio de 5 ml con disolvente.

Envase conteniendo 5 ampollas de vidrio con liofilizado y 5 ampollas de vidrio de 5 ml con disolvente.

Envase clínico conteniendo 50 ampollas de vidrio con liofilizado y 50 ampollas de vidrio de 5 ml con disolvente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Si se utilizan las presentaciones de 8, 20 y 40 mg, el contenido de una ampolla de Urbason inyectable será disuelto en 2 ml de agua para preparaciones inyectables contenida en la ampolla de disolvente.

En el caso de utilizar la presentación de 250 mg, una ampolla de Urbason inyectable se disolverá en 5 ml de agua para preparaciones inyectables contenida en la ampolla de disolvente.

Para la preparación de una solución para perfusión, el contenido de una ampolla de Urbason 250 mg se disolverá de forma previa y posteriormente se mezclará con soluciones de glucosa 5% o de cloruro sódico 0,9% (suero fisiológico).

Las soluciones preparadas para inyección o para perfusión deben ser utilizadas lo antes posible.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.

Josep Pla, 2

08019 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Urbason 8 mg polvo y disolvente para solución inyectable: 34021

Urbason 20 mg polvo y disolvente para solución inyectable: 34022

Urbason 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable: 34023

Urbason 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión: 50537

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Urbason 8 mg polvo y disolvente para solución inyectable: 4 de Junio de 1960

Urbason 20 mg polvo y disolvente para solución inyectable: 4 de Junio de 1960

Urbason 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable: 4 de Junio de 1960

Urbason 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión: 4 de Septiembre de 1972

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2019