

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Urbason 4 mg comprimidos
Urbason 16 mg comprimidos
Urbason 40 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Urbason 4 mg comprimidos: cada comprimido contiene 4 mg de metilprednisolona.
Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 84,0 mg de lactosa monohidrato.
Urbason 16 mg comprimidos: cada comprimido contiene 16 mg metilprednisolona.
Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 104,6 mg de lactosa monohidrato
Urbason 40 mg comprimidos: cada comprimido contiene 40 mg de metilprednisolona.
Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 136,0 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Urbason 4 mg comprimidos: comprimidos redondos, planos, ranurados en cruz y blanquecinos, de 8 mm de diámetro.

Urbason 16 mg comprimidos: comprimidos redondos, planos, ranurados en cruz y blanquecinos, de 9 mm de diámetro.

Urbason 40 mg comprimidos: comprimidos redondos, planos, ranurados en cruz y blanquecinos, de 10 mm de diámetro.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de sustitución en la insuficiencia adrenal, para reponer la falta de hormonas endógenas.

A dosis farmacológicas por su acción antiinflamatoria e inmunosupresora la metilprednisolona está indicada en las siguientes enfermedades: asma persistente severa, exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, hipersensibilidad a los medicamentos y otras reacciones alérgicas graves, enfermedades reumáticas como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante o artritis gotosa aguda, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, polimiositis y dermatomiositis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedades hepáticas como la hepatitis crónica activa de origen autoinmune, síndrome nefrótico, síndrome adrenogenital, enfermedades hematológicas como anemia hemolítica adquirida y púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedades inflamatorias oculares como neuritis óptica y enfermedades de la piel como urticaria, eczema severo y pénfigo.

Por su acción sobre la respuesta inmunitaria se utiliza como parte del tratamiento inmunosupresor en trasplantes.

Como coadyuvante en el tratamiento con agentes citostáticos o radioterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

En general, el tratamiento se inicia con dosis relativamente altas que se reducirán posteriormente. Tan pronto como se obtenga una respuesta satisfactoria al tratamiento inicial, la dosis diaria se debe disminuir gradualmente (en intervalos entre uno y varios días), hasta que se alcance la dosis mínima eficaz para una respuesta terapéutica adecuada (dosis de mantenimiento).

Dosis inicial general

Adultos: de 12 a 80 mg diarios.

Niños: de 0,8 a 1,5 mg/kg de peso corporal, pero no más de 80 mg diarios.

Dosis general de mantenimiento

Adultos: de 4 a 8 mg diarios, durante periodos cortos de tiempo, hasta 16 mg diarios.

Niños: de 2 a 4 mg diarios, durante periodos cortos de tiempo, hasta 8 mg diarios.

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

Tratamiento de sustitución

De 4 a 8 mg diarios en la enfermedad de Addison, como coadyuvante de la terapia mineralocorticoide. En situaciones de estrés, hasta 16 mg diarios.

Asma y enfermedad pulmonar obstructiva

Dosis inicial: de 16 a 40 mg diarios.

Dosis de mantenimiento: de 4 a 8 mg diarios.

Trastornos pulmonares intersticiales

Dosis inicial: de 24 a 40 mg diarios.

Dosis de mantenimiento: de 4 a 12 mg diarios.

Enfermedades reumáticas

Dosis inicial: de 6 a 10 mg (poliartritis crónica leve) y de 12 a 20 mg (poliartritis crónica grave).

Dosis de mantenimiento: es recomendable no exceder de los 6 mg.

Fiebre reumática aguda: hasta 1 mg/kg de peso corporal, hasta que la velocidad de sedimentación globular permanezca normal por lo menos durante una semana; entonces se retirará paulatinamente el tratamiento.

Reacciones alérgicas

Dosis inicial: de 16 a 40 mg diarios.

Dosis de mantenimiento: de 4 a 8 mg diarios.

Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

Dosis inicial: de 40 a 80 mg diarios, con una posterior reducción gradual de la dosis. En la colitis ulcerosa se recomienda finalizar el tratamiento lo antes posible. En los pacientes con enfermedad de Crohn podría ser necesaria una terapia más prolongada.

Enfermedades autoinmunes

Dosis inicial: de 40 a 160 mg diarios, disminuyendo progresivamente la dosis hasta alcanzar una dosis de mantenimiento.

Enfermedades hematológicas

Dosis inicial: de 80 a 160 mg diarios, que se reducirá gradualmente hasta la dosis de mantenimiento.

Trastornos cutáneos

Dosis inicial: de 80 a 160 mg diarios. Generalmente, la dosis debe disminuir de forma rápida hasta finalizar el tratamiento.

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

Los comprimidos de Urbason serán ingeridos sin masticar, con una cantidad de líquido suficiente (aproximadamente medio vaso de agua), durante o inmediatamente después de una comida.

Se recomienda que la dosis total diaria sea tomada por la mañana. Una vez que la dosis de mantenimiento haya sido establecida, es aconsejable que el paciente tome la dosis correspondiente a dos días, en días alternos, en forma de dosis única por la mañana.

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

Poblaciones especiales

En pacientes hipotiroideos o en pacientes con cirrosis hepática podrían ser suficientes dosis relativamente bajas y podría ser necesaria una reducción de la dosis.

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 utilizado 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 solo 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.

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 quimioprofilaxis 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).

Cuando se interrumpe la administración prolongada de corticosteroides se debe hacer gradualmente. Los riesgos asociados con la interrupción brusca del tratamiento son exacerbación o recurrencia de la enfermedad subyacente, insuficiencia adrenal aguda (particularmente en situaciones de estrés, por ejemplo, durante las infecciones, después de un accidente, durante un esfuerzo físico intenso), o síndrome de privación de corticoides.

El síndrome de privación de corticoides puede presentar una amplia gama de signos y síntomas, aunque los síntomas típicos incluyen fiebre, anorexia, náusea, letargo, malestar, artralgias, descamación de la piel, debilidad, hipotensión y pérdida de peso.

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.

En la experiencia poscomercialización, se ha notificado el síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes con neoplasias hematológicas malignas después del uso de Urbason solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, como pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, se deben monitorizar de cerca y se deben tomar las precauciones adecuadas (ver sección 4.8).

Efectos hepatobiliares

En raras ocasiones se notificaron trastornos hepatobiliares, en la mayoría de los casos reversibles tras la retirada 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.

El médico a cargo debe ser consciente que se han notificado casos de neumatosis intestinal (frecuencia no conocida, ver sección 4.8 “Reacciones adversas” debajo) con el uso de Urbason. Clínicamente, la neumatosis intestinal varía desde una enfermedad benigna que no requiere tratamiento, hasta enfermedades más graves que necesitan oxígeno, hidratación IV y antibióticos, a una situación que puede ser amenazante para la vida que requiere cirugía inmediata. Dado que los corticosteroides pueden enmascarar los signos clínicos y síntomas de algunas enfermedades amenazantes para la vida asociados con neumatosis intestinalis (incluyendo trastornos intestinales necróticos, trastornos pulmonares e infecciones, incluida la sepsis), es importante realizar las imágenes de diagnóstico apropiadas (como tomografía computarizada y parámetros de laboratorio) en el caso que se sospeche de neumatosis intestinal, cuando los síntomas abdominales leves progresen a graves, requiriendo una intervención médica comentada anteriormente.

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 oculomotora, 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.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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.

En estudios con animales se observó una mayor incidencia de paladar hendido (ver sección 5.3). En base a los datos de estudios epidemiológicos, el uso de glucocorticoides durante el primer trimestre puede

aumentar el riesgo de labio leporino y/o paladar hendido. Urbason se debe usar durante el embarazo solo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos los del feto.

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. Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral en asociación con Urbason cuando se usa en pacientes con neoplasias hematológicas malignas (ver sección 4.4).

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: 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 cardíaca 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.

Frecuencia no conocida: neumatosis intestinal (ver sección 4.4).

Trastornos hepatobiliares

Enzimas hepáticas aumentadas.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: crisis de feocromocitoma (efecto clase) (ver sección 4.4), síndrome de privación de corticoides (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.

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 4.4).

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: H02AB04 Glucocorticoides: Metilprednisolona.

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

- Mecanismo de acción:

Los esteroides interaccionan con 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 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.

- 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 reemplazan 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 % (Tmax = 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 DL₅₀ 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

Estudios en animales en los que se han administrado glucocorticoides a ratones, ratas y conejas preñados han mostrado una mayor incidencia de paladar hendido en las crías.

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.

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 4 mg comprimidos: lactosa monohidrato, almidón de maíz, talco, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra.

Urbason 16 mg comprimidos: lactosa monohidrato, almidón de maíz, talco, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra.

Urbason 40 mg comprimidos: lactosa monohidrato, almidón de maíz, talco, estearato de magnesio, povidona 25000 (E-1201)

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Urbason 4 mg comprimidos:
Conservar por debajo de 30°C.

Urbason 16 mg comprimidos y Urbason 40 mg comprimidos:
No requieren condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Urbason 4 mg comprimidos

Envase conteniendo 10 comprimidos en blíster de PVC/aluminio.

Envase conteniendo 30 comprimidos en blíster de PVC/aluminio.

Urbason 16 mg comprimidos

Envase conteniendo 30 comprimidos en blíster de PVC/aluminio.

Urbason 40 mg comprimidos

Envase conteniendo 20 comprimidos en blíster de PVC/aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Fidia Farmaceutici S.p.A.
Via Ponte della Fabbrica, 3/A
35031 Abano Terme (PD) – Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Urbason 4 mg comprimidos: 32729

Urbason 16 mg comprimidos: 59123

Urbason 40 mg comprimidos: 59124

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

Urbason 4 mg comprimidos:

Fecha de la primera autorización: 29 de Septiembre de 1959

Fecha de la última renovación: 29 de Septiembre de 2009

Urbason 16 mg comprimidos:

Fecha de la primera autorización: 20 de Noviembre de 1991

Fecha de la última renovación: 20 de Noviembre de 2011

Urbason 40 mg comprimidos:

Fecha de la primera autorización: 21 de Noviembre de 1991

Fecha de la última renovación: 21 de Noviembre de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (<http://www.aemps.gob.es/>)