

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metilprednisolona Orion 4 mg comprimidos EFG
Metilprednisolona Orion 16 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Metilprednisolona Orion 4 mg comprimidos EFG

Un comprimido contiene 4 mg de metilprednisolona.

Excipiente con efecto conocido: un comprimido contiene 67 mg de lactosa (como monohidrato).

Metilprednisolona Orion 16 mg comprimidos EFG

Un comprimido contiene 16 mg de metilprednisolona.

Excipiente con efecto conocido: un comprimido contiene 124 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido de 4 mg: comprimido blanco o casi blanco, redondo, plano, borde biselado, ranurado, diámetro de 7 mm.

Comprimido de 16 mg: comprimido blanco o casi blanco, redondo, plano, borde biselado, ranurado, diámetro de 9 mm, con el código ORN 346.

Los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Trastornos que responden al tratamiento con corticosteroides:

Enfermedades endocrinas

- insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria

Enfermedades reumáticas

- artritis reumatoide
- artritis idiopática juvenil
- espondilitis anquilosante

Enfermedades del colágeno

- lupus eritematoso sistémico
- dermatomiositis sistémica

Enfermedades dermatológicas

- Pénfigo vulgar

Estados alérgicos

- asma
- reacciones de hipersensibilidad

Enfermedades oculares

- uveítis
- neuritis óptica

Enfermedades gastrointestinales

- colitis ulcerosa
- enfermedad de Crohn

Enfermedades respiratorias

- sarcoidosis pulmonar

Enfermedades hematológicas

- púrpura trombocitopénica idiopática
- anemia hemolítica autoinmune

Enfermedades neoplásicas

- leucemia
- leucemia pediátrica aguda
- linfoma del adulto

Enfermedades neurológicas

- recidivas agudas de esclerosis múltiple

Otros

- edema
- edema cerebral secundario a tumor cerebral
- trasplante de órganos (inmunosupresión tras un trasplante de riñón).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial se determina según la enfermedad y su gravedad, y suele ser de 4-48 mg/día. Puede ser necesario utilizar dosis más altas en enfermedades como el tratamiento de edema cerebral (200-1 000 mg/día), quimioterapia (100 mg/día), trasplantes de órganos (hasta 7 mg/Kg/día) y tratamiento de la esclerosis múltiple. Dosis de 500 mg/día de metilprednisolona vía oral de durante 5 días o 1 000 mg/día durante 3 días han sido efectivas en el tratamiento de recidivas agudas de esclerosis múltiple. Los tratamientos a largo plazo no se deben interrumpir de forma abrupta; la dosis se debe reducir de forma gradual.

La dosis de mantenimiento se debe ajustar a la mínima dosis con que se puede conseguir y mantener la respuesta clínica. Se debe tener en cuenta que la dosis varía y se debe ajustar de forma individual en base a la enfermedad tratada y la respuesta del paciente.

Terapia de días alternos: la dosis diaria normal se duplica y se administra por la mañana en días alternos como una dosis única. El objetivo es conseguir los beneficios de la terapia con corticosteroides en pacientes que necesitan tratamiento farmacológico a largo plazo minimizando ciertas reacciones adversas, como la insuficiencia pituitaria y suprarrenal, síndrome de Cushing, síndrome de retirada de corticosteroides y detención del crecimiento en niños.

Si el paciente se expone a un estrés excepcionalmente intenso durante el tratamiento con corticosteroides, se le debe administrar un corticosteroide de acción rápida en una dosis mayor que la normal antes, durante y después de la situación estresante.

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

- infección fúngica sistémica
- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- la administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos inmunosupresores/Aumento de la susceptibilidad a infecciones

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos síntomas de infecciones y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Los corticosteroides pueden debilitar la resistencia del paciente y dificultar la localización de infecciones. La aparición de infecciones por cualquier patógeno (virus, bacteria, hongo, protozoo o helminto) en cualquier parte del cuerpo puede estar relacionada con el uso de corticosteroides solos o junto con otros agentes inmunosupresores que tienen un efecto sobre la inmunidad celular o humoral o la actividad de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero también pueden ser graves, incluso mortales. El uso de altas dosis de corticoides aumenta la frecuencia de complicaciones inflamatorias.

Los pacientes que utilizan fármacos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que las personas sanas. Por ejemplo, la varicela o el sarampión pueden ser graves o incluso mortales en niños o en adultos que usan corticosteroides y no están protegidos contra estas enfermedades.

Del mismo modo, se recomienda precaución extrema en el uso de corticosteroides en pacientes con una infección parasitaria conocida o si se sospecha de alguna, como la infección por *Strongyloides* (nematodos). En estos pacientes, la inmunosupresión causada por los corticosteroides puede provocar una sobreinfección por *Strongyloides* y la propagación de la infección, asociada con una migración extensa de las larvas. Con frecuencia, esto puede resultar en enterocolitis severa y septicemia Gram-negativa potencialmente mortal.

La importancia de los corticosteroides en el shock séptico ha sido controvertida, y en los estudios iniciales se notificaron tanto efectos beneficiosos como adversos. Más recientemente se ha sugerido que la suplementación con corticosteroides sería beneficioso en el shock séptico con insuficiencia suprarrenal asociada.

Sin embargo, no se recomienda el uso rutinario de corticosteroides en el shock séptico. Una encuesta sistemática no apoyó el uso de un ciclo de tratamiento con dosis altas de corticosteroides a corto plazo. Sin embargo, los metanálisis y la encuesta sugieren que los ciclos de tratamiento más prolongados (5 a 11 días) con dosis bajas de corticosteroides pueden reducir la mortalidad.

Las vacunas vivas y atenuadas están contraindicadas en pacientes que reciben corticosteroides en dosis inmunosupresoras. Estos pacientes pueden recibir vacunas muertas o inactivadas, pero su respuesta a dichas vacunas puede suprimirse. La inmunización requerida puede administrarse a pacientes que reciben corticosteroides en dosis no inmunosupresoras.

En tuberculosis activa los corticosteroides sólo pueden usarse en pacientes con tuberculosis fulminante o diseminada, o en pacientes que reciben corticosteroides concomitantemente con un medicamento

antituberculoso adecuado. Si es necesario administrar corticosteroides a un paciente con tuberculosis latente o con reactividad a la tuberculina, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado ya que puede producirse la reactivación de la enfermedad. Durante el tratamiento prolongado con corticosteroides, estos pacientes deberán recibir tratamiento quimioproláctico.

Se ha informado sarcoma de Kaposi en pacientes que reciben terapia con corticosteroides. El cese del tratamiento con corticosteroides puede conducir a la remisión clínica.

Efectos sobre el sistema inmune

Pueden producirse reacciones alérgicas (por ejemplo, angioedema). Dado que se han producido casos raros de reacciones cutáneas y reacciones anafilácticas/anafilactoides en algunos pacientes en relación con el tratamiento con corticosteroides, se deben tomar las precauciones adecuadas antes de la administración de corticosteroides, especialmente a pacientes con alergia conocida a medicamentos.

Sangre y tejido linfático

Se debe tener precaución cuando se usan ácido acetilsalicílico y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos junto con corticosteroides.

Efectos endocrinos

El uso durante periodos prolongados de dosis farmacológicas de corticosteroides puede dar lugar a una supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (insuficiencia suprarrenal secundaria). La gravedad y la duración de la insuficiencia suprarrenal varían según el paciente y dependen de la dosis, el intervalo de dosificación, la hora del día de administración y la duración de la terapia con glucocorticoides. Este efecto se puede minimizar utilizando el régimen de tratamiento en días alternos.

También puede ocurrir insuficiencia suprarrenal aguda mortal si la terapia con glucocorticoides se interrumpe abruptamente.

Se debe intentar minimizar la insuficiencia corticosuprarrenal inducida por fármacos disminuyendo la dosis gradualmente. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la interrupción del tratamiento. Por ello, la terapia hormonal debe iniciarse en pacientes con situaciones de estrés durante el período de suspensión del tratamiento en cuestión. A medida que disminuya la excreción de mineralocorticoides, se debe administrar medicación concomitante con suplementos de sal y/o mineralocorticoides.

Si el paciente está expuesto a un estrés excepcionalmente intenso durante el tratamiento con corticosteroides, se le debe administrar un corticosteroide de acción rápida en una dosis más alta que la normal antes, durante y después de la situación estresante.

El “síndrome de abstinencia” relacionado con los esteroides, que aparentemente no está relacionado con la insuficiencia adrenocortical, puede ocurrir con el cese abrupto del uso de glucocorticoides. Los síntomas de este síndrome incluyen anorexia, náuseas, vómitos, letargo, dolor de cabeza, fiebre, artralgia, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Se cree que estos efectos se deben a cambios en las concentraciones de glucocorticoides más que a niveles bajos de corticosteroides en sangre.

Los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, por lo tanto, se debe evitar su administración en pacientes que lo padecen.

El efecto de los corticosteroides es más potente de lo normal en pacientes con hipotiroidismo.

Se puede producir parálisis periódica tirotóxica (PPT) en pacientes con hipertiroidismo y con hipopotasemia inducida por metilprednisolona. Se debe sospechar PPT en pacientes tratados con metilprednisolona que presenten signos o síntomas de debilidad muscular, especialmente en pacientes con hipertiroidismo. Si se sospecha PPT, los niveles de potasio en sangre se deben controlar inmediatamente y se deben tratar de forma adecuada para asegurar la restauración de los niveles normales de potasio en sangre.

Metabolismo y nutrición

Los corticosteroides, incluida la metilprednisolona, pueden aumentar los niveles de glucosa en la sangre, exacerbar una diabetes y predisponer a una diabetes a los pacientes en tratamientos prolongados con corticosteroides.

Efectos sobre el tracto gastrointestinal

No hay consenso sobre si las úlceras pépticas que se desarrollan durante el tratamiento son causadas por corticosteroides. Sin embargo, la terapia con glucocorticoides puede enmascarar los síntomas de las úlceras pépticas, permitiendo que se desarrolle una perforación o hemorragia sin ningún dolor notable. El tratamiento con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis y otros signos y síntomas asociados a trastornos gastrointestinales como perforación, obstrucción o pancreatitis.

En combinación con AINEs, aumenta el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución si el riesgo de perforación, absceso u otra infección piógena es inminente, así como en pacientes con colitis ulcerosa no específica, diverticulitis, anastomosis intestinal reciente o úlcera péptica activa o latente.

Las dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

Efectos hepatobiliares

Se requiere especial cuidado con el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con insuficiencia hepática o cirrosis. Hay un efecto positivo de los corticosteroides en pacientes con cirrosis. Es necesaria una monitorización frecuente del paciente.

En raras ocasiones se han notificado trastornos hepatobiliares, en la mayoría de los casos han sido reversibles tras la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, se requiere un seguimiento adecuado.

Trastornos psiquiátricos

Trastornos psiquiátricos, tales como euforia, insomnio, alteraciones del estado de ánimo, cambios de personalidad, depresión profunda o síntomas psicóticos definidos, pueden ocurrir en relación con el uso de corticosteroides. Durante la medicación con corticosteroides, la enfermedad puede exacerbarse en pacientes emocionalmente inestables o con tendencia psicótica.

Durante el uso de esteroides sistémicos, pueden producirse efectos adversos psiquiátricos potencialmente graves (ver sección 4.8, Trastornos psiquiátricos). Por lo general, los síntomas aparecen después de un par de días o semanas de comenzar el tratamiento. La mayoría de las reacciones desaparecen tras la reducción de la dosis o supresión del tratamiento, aunque puede ser necesario un tratamiento específico. Se han informado efectos psiquiátricos al suspender el uso de corticosteroides. Se desconoce la frecuencia de tales efectos. Se debe animar a los pacientes y/o sus cuidadores a que contacten con un médico si se desarrollan síntomas psiquiátricos, especialmente si se sospecha de un estado de ánimo deprimido o pensamientos suicidas. Los pacientes y/o sus cuidadores deben estar atentos a posibles alteraciones psiquiátricas que potencialmente pueden ocurrir durante o inmediatamente después de reducir la dosis de corticosteroides o después de retirar su uso.

Se requiere especial cuidado cuando se considere el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con antecedentes existentes o antecedentes de trastornos afectivos graves en ellos mismos o en sus familiares de primer grado. Estos incluirían enfermedad depresiva o maniáco-depresiva y psicosis previa por esteroides.

Es necesaria una monitorización frecuente en pacientes con antecedentes existentes o antecedentes de trastornos afectivos graves (especialmente psicosis esteroidea previa).

Efectos sobre el sistema nervioso

Se debe tener precaución al usar corticosteroides en pacientes con convulsiones.

Se debe tener precaución si el paciente tiene miastenia gravis (ver también la sección sobre miopatía, en “Efectos sobre los huesos y los músculos”).

Aunque los estudios controlados han demostrado la eficacia de los corticosteroides en el manejo de la exacerbación aguda de la esclerosis múltiple, no mostró ningún efecto sobre el resultado final o el curso general de la enfermedad. Estos estudios mostraron la necesidad de dosis relativamente altas de corticosteroides para lograr resultados demostrables.

Se ha informado lipomatosis epidural en pacientes que toman corticosteroides generalmente a largo plazo en dosis altas.

Efectos oculares

Es necesaria una monitorización frecuente del paciente cuando se considera el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con glaucoma (o antecedentes familiares de glaucoma) y herpes simple ocular, ya que existe el riesgo de una perforación corneal.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir catarata subcapsular posterior y catarata nuclear (especialmente en niños), exoftalmos o presión intraocular elevada que puede producir glaucoma con posible daño de los nervios ópticos.

Las infecciones fúngicas y virales secundarias del ojo también pueden aumentar en pacientes que reciben glucocorticoides.

La terapia con corticosteroides se ha asociado con coriorretinopatía, que puede provocar desprendimiento de retina.

Alteraciones visuales

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

Efectos sobre el corazón y el sistema vascular

Los glucocorticoides provocan efectos adversos cardiovasculares, como dislipidemia e hipertensión arterial. En consecuencia, el uso de dosis altas de glucocorticoides y ciclos de tratamiento prolongados pueden predisponer a los pacientes con factores de riesgo diagnosticados de eventos cardiovasculares incluso a otros efectos cardiovasculares también. Por lo tanto, se recomienda precaución en el uso de corticosteroides en estos pacientes, y se debe prestar especial atención a los factores de riesgo, y se debe

controlar la función cardíaca, si es necesario. El uso de dosis bajas y el régimen de días alternos puede ayudar a reducir la aparición de complicaciones debido a la terapia con corticosteroides.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, los corticosteroides sistémicos deben usarse con precaución, y deben usarse solo en casos críticos. Es necesaria una monitorización frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o infarto de miocardio reciente (se ha notificado rotura miocárdica).

Se debe tener cuidado con los pacientes que reciben fármacos cardioactivos como la digoxina debido a la alteración electrolítica/pérdida de potasio inducida por esteroides (ver sección 4.8).

Se ha notificado la aparición de trombosis, incluido el tromboembolismo venoso, con los corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben usarse con precaución en pacientes que tienen o pueden estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.

Se debe tener precaución con el uso de corticosteroides en pacientes con presión arterial alta.

Efectos sobre huesos y músculos.

Se ha notificado miopatía aguda con el uso de dosis altas de corticosteroides (ver sección 4.8 Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo). Ocurre más a menudo en pacientes con trastornos en la transmisión neuromuscular (p. ej., miastenia gravis), y en pacientes en tratamiento concomitante con anticolinérgicos tales como medicamentos bloqueantes neuromusculares (por ejemplo, pancuronio). Este tipo de miopatía aguda es generalizada; puede afectar los músculos oculares o los músculos respiratorios e incluso provocar tetraplejía. Los valores de creatina quinasa pueden aumentar. La curación clínica o la recuperación puede llevar semanas o años.

La osteoporosis es un efecto adverso frecuente, pero raramente reconocido, asociado con el uso a largo plazo de dosis altas de glucocorticoides.

Trastornos renales y del tracto urinario

Crisis renal esclerodérmica

Se recomienda precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido al aumento de la incidencia de crisis renal esclerodérmica (posiblemente mortal) con hipertensión y se ha observado disminución de la producción de orina con corticosteroides, incluida la metilprednisolona. Por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y la función renal (s-creatinina) de forma rutinaria. Cuando se sospeche una crisis renal, la presión arterial debe controlarse cuidadosamente.

Se debe tener precaución en el uso de corticosteroides si el paciente tiene insuficiencia renal, pero no es necesario ajustar la dosis. La metilprednisolona es hemodializable (para información adicional, ver sección 5.2).

Exploraciones complementarias

Las dosis medias y altas de hidrocortisona y cortisona pueden causar elevación de la presión arterial, retención de agua y sodio, así como aumento de la excreción de potasio. Dichos efectos son raros y ocurren solo en altas dosis con derivados sintéticos. Puede ser necesario restringir el uso de sal y complementar la dieta con potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento

Los corticosteroides sistémicos no están indicados y, por lo tanto, no deben usarse para tratar lesiones cerebrales traumáticas, un estudio multicéntrico reveló un aumento de la mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en pacientes que recibieron metilprednisolona en comparación con placebo. No se ha establecido una asociación causal con el tratamiento con metilprednisolona.

Otras advertencias

Las complicaciones de la terapia con glucocorticoides dependen de la dosis y la duración del tratamiento. Los efectos adversos y los beneficios deben evaluarse individualmente para cada paciente en términos de la dosis a utilizar y la duración del tratamiento para decidir si el paciente recibirá un tratamiento diario o intermitente.

Debe usarse la dosis más baja posible de corticosteroides para controlar la enfermedad del paciente. Cuando sea posible reducir la dosis, debe hacerse gradualmente.

La administración concomitante de metilprednisolona y fluoroquinolonas aumenta el riesgo de rotura de tendones, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Se han notificado crisis de feocromocitoma, que pueden ser mortales, después de la administración de corticosteroides sistémicos. Los corticosteroides solo deben administrarse a pacientes con feocromocitoma sospechado o identificado después de una evaluación apropiada de riesgo/beneficio.

En la experiencia post-comercialización se ha notificado Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) en pacientes con procesos malignos, incluyendo procesos hematológicos malignos y tumores sólidos, tras el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Se debe hacer un seguimiento estrecho y tomar las precauciones adecuadas sobre los pacientes con alto riesgo de SLT, como aquellos con tumores con una alta tasa de proliferación, alta carga tumoral, y alta sensibilidad a agentes citotóxicos.

Pacientes de edad avanzada

Los efectos adversos comunes de los corticosteroides sistémicos pueden estar asociados con consecuencias más graves en edades avanzadas, especialmente osteoporosis, un mayor riesgo de retención de líquidos, que potencialmente puede causar hipertensión, hipopotasemia, diabetes, susceptibilidad a infecciones y adelgazamiento de la piel. Se requiere una estrecha supervisión clínica para evitar reacciones potencialmente mortales.

Población pediátrica

Se debe realizar un seguimiento cuidadoso del crecimiento y desarrollo de los lactantes/niños que reciben terapia con corticosteroides a largo plazo. El crecimiento puede detenerse en niños que reciben terapia diaria prolongada con glucocorticoides en dosis divididas. Por lo tanto, dicho tratamiento debe restringirse únicamente a los casos más agudos. Este efecto adverso generalmente se puede evitar o al menos minimizar mediante el uso del régimen de tratamiento en días alternos.

Los bebés y niños que reciben un tratamiento con corticosteroides a largo plazo tienen un riesgo particular de aumento de la presión intracraneal.

Las dosis altas de corticosteroides pueden causar pancreatitis en los niños.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene metilprednisolona, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa (como monohidrato). 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

La metilprednisolona es un sustrato enzimático del citocromo P450, que se metaboliza principalmente por la enzima CYP3A4. CYP3A4 es la enzima dominante de la subfamilia CYP más abundante en el hígado de

humanos adultos. Cataliza la 6 beta-hidroxilación de esteroides y es la etapa inicial esencial en el metabolismo de los corticosteroides tanto endógenos como sintéticos. Muchos otros agentes también son sustratos de CYP3A4 y se ha demostrado que algunos de ellos (incluidos otros principios activos) alteran el metabolismo de los glucocorticoides al inducir o inhibir la enzima CYP3A4.

Inhibidores de la CYP3A4: Los principios activos que inhiben la actividad de CYP3A4 suelen reducir el aclaramiento hepático y aumentan las concentraciones en sangre de principios activos que actúan como sustratos de CYP3A4, como la metilprednisolona. Cuando el paciente usa también un inhibidor de CYP3A4, es posible que sea necesario ajustar la dosis de metilprednisolona para evitar la toxicidad esteroidea.

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 relacionadas con los corticosteroides sistémicos, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

Las sustancias activas que pertenecen a este grupo incluyen, p.ej. eritromicina, claritromicina, troleandomicina, ketoconazol, itraconazol, isoniazida, diltiazem, mibefradil, aprepitant, fosaprepitant, inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., indinavir y ritonavir), ciclosporina y etinilestradiol/noretisterona. El zumo de pomelo también es un inhibidor de CYP3A4.

Inductores de CYP3A4: Las sustancias activas que inducen la actividad de CYP3A4 generalmente aumentan el aclaramiento hepático y, por lo tanto, reducen las concentraciones en sangre de las sustancias activas que actúan como sustratos de CYP3A4. El uso concomitante de inductores de CYP3A4 puede requerir un aumento en la dosis de metilprednisolona para lograr el resultado deseado al tratamiento.

Las sustancias activas que pertenecen a este grupo incluyen, p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, primidona y fenitoína.

Sustratos de CYP3A4: cuando el paciente usa también algún otro sustrato de CYP3A4, el aclaramiento hepático de metilprednisolona puede inhibirse o inducirse, y la dosis debe ajustarse en consecuencia. Es posible que los acontecimientos adversos asociados con cualquiera de los principios activos solos aumenten con la administración conjunta.

La administración concomitante de metilprednisolona y tacrolimus puede provocar una disminución de la concentración de tacrolimus.

El uso concomitante de ciclosporina y metilprednisolona inhibe su metabolismo mutuo, lo que puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de cualquiera de estos fármacos o de ambos. Por lo tanto, los efectos adversos que ocurren en la monoterapia de estos medicamentos pueden surgir más fácilmente en el uso combinado. Se han notificado convulsiones con el uso concomitante de metilprednisolona y ciclosporina.

Los corticosteroides pueden acelerar el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH y por lo tanto reducir sus concentraciones plasmáticas.

La metilprednisolona puede tener un efecto sobre la tasa de acetilación y la depuración de la isoniazida.

Otros efectos aparte de los mediados por CYP3A4: Otras interacciones y efectos relacionados con el uso de metilprednisolona se presentan a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. Otras interacciones/efectos importantes relacionados con el uso concomitante de metilprednisolona y otros principios activos

Clase o tipo de medicamento - - sustancia activa o alguna otra sustancia	Interacción / Efecto
Agentes antibacterianos - fluoroquinolonas	La administración concomitante de fluoroquinolonas y glucocorticosteroides aumenta el riesgo de rotura de tendones, especialmente en pacientes de edad avanzada.
Anticoagulantes (orales)	El efecto de la metilprednisolona sobre los anticoagulantes orales varía. Se han notificado efectos anticoagulantes tanto aumentados como disminuidos en el uso concomitante de anticoagulantes y corticosteroides. Por lo tanto, los valores de coagulación de la sangre deben controlarse para mantener el efecto anticoagulante deseado.
Agentes anticolinérgicos - agentes bloqueadores neuromusculares	Los corticosteroides pueden alterar el efecto de los agentes anticolinérgicos. 1) Se ha informado miopatía aguda con el uso concomitante de dosis altas de corticosteroides y agentes anticolinérgicos, como agentes bloqueantes neuromusculares (para obtener información adicional, consulte la sección 4.4, Efectos sobre los huesos y los músculos). 2) Se ha informado antagonismo de la transmisión neuromuscular de pancuronio y vecuronio en pacientes que usan corticosteroides. Esta es una interacción esperada con cualquier agente bloqueante neuromuscular de la competencia que se use concomitantemente.
Anticolinesterasas	Los esteroides pueden reducir los efectos de las anticolinesterasas en la miastenia gravis.
Antidiabéticos	Dado que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en sangre, es posible que sea necesario ajustar la dosis de los fármacos antihiper glucemiantes.
Inhibidores de la enzima aromatasa - aminoglutetimida	La supresión suprarrenal inducida por la aminoglutetimida puede exacerbar los cambios endocrinos causados por el tratamiento prolongado con glucocorticoides.
Inmunosupresores	La metilprednisolona tiene efectos inmunosupresores aditivos, cuando se administra concomitantemente con otros inmunosupresores, lo que puede aumentar tanto los efectos terapéuticos como los indeseables.
Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) - Aspirina (ácido acetilsalicílico) en dosis altas	1) El uso concomitante de corticosteroides con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos puede aumentar el riesgo de hemorragias gastrointestinales y úlceras. 2) La metilprednisolona puede aumentar el aclaramiento del ácido acetilsalicílico utilizado en dosis altas. El aumento resultante en las concentraciones séricas de salicilato después de la interrupción del medicamento con metilprednisolona puede provocar un aumento de la toxicidad del salicilato.

Clase o tipo de medicamento - - sustancia activa o alguna otra sustancia	Interacción / Efecto
Agentes eliminadores de potasio	Durante el uso concomitante de corticosteroides con agentes que reducen el potasio (como diuréticos, anfotericina B, laxantes), los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente por el riesgo de hipopotasemia. El riesgo de hipopotasemia también aumenta con el uso concomitante de corticosteroides y xanteno o agonistas beta 2.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Los posibles beneficios de la medicación con corticosteroides deben sopesarse frente a los posibles efectos adversos para la madre y el embrión o el feto antes de administrar este medicamento a mujeres embarazadas o lactantes, o a mujeres en edad fértil.

Embarazo

La administración de corticosteroides a animales preñados puede causar anomalías en el desarrollo fetal, como paladar hendido, retraso del crecimiento intrauterino y efectos en el crecimiento y desarrollo del cerebro. Este medicamento debe usarse durante el embarazo solo en casos críticos, ya que los estudios en humanos no pueden establecer la seguridad del producto durante el embarazo.

Algunos corticosteroides atraviesan la placenta con facilidad. En un estudio retrospectivo, se observó una mayor frecuencia de bajo peso al nacer en niños cuyas madres habían estado usando corticosteroides. Aunque la insuficiencia suprarrenal es rara en niños que han estado expuestos a corticosteroides en el útero, los niños que recibieron dosis elevadas de corticosteroides deberán ser observados cuidadosamente y se evaluarán posibles signos de insuficiencia suprarrenal.

Se desconoce el efecto de los corticosteroides en el parto.

Se han observado cataratas en niños nacidos de madres tratadas con corticosteroides de forma prolongada durante el embarazo.

Lactancia

Los corticosteroides se excretan en la leche materna.

Los corticosteroides excretados en la leche materna pueden suprimir el crecimiento e interferir con la producción endógena de glucocorticoides en los lactantes. Como los estudios de reproducción con corticosteroides en humanos son inadecuados, los corticoides solo deben usarse en madres lactantes si el beneficio del tratamiento es mayor que los posibles riesgos para el niño.

Fertilidad

Se ha demostrado que los corticosteroides alteran la fertilidad en estudios con animales. La terapia con corticosteroides puede afectar la calidad del semen y puede causar amenorrea.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de los corticosteroides sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El tratamiento con corticosteroides puede producir efectos indeseables tales como mareo, vértigo, alteraciones visuales y fatiga. Si los pacientes se ven afectados, no deben conducir o manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación en la Tabla 2, se han ordenado siguiendo la

convención para su clasificación por órganos y frecuencia. Las frecuencias se han definido como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas por clases de órganos y sistemas y frecuencias

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección (ver sección 4.4)
	No conocida	Infección oportunista (ver sección 4.4)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	No conocida	Síndrome de lisis tumoral, sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Leucocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad al medicamento (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides con o sin colapso circulatorio, parada cardíaca, broncoespasmo)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Inhibición de la secreción de cortisol y ACTH del propio cuerpo (en terapia a largo plazo), trastorno cushinoide
	No conocida	Hipopituitarismo, síndrome de supresión de esteroides
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Retención de sodio, retención de líquidos
	No conocida	Alteración de la tolerancia a glucosa, alcalosis hipopotasémica, dislipidemia, acidosis metabólica, necesidad aumentada de insulina (o de hipoglucemiantes orales en los pacientes diabéticos), balance de nitrógeno negativo (debido al catabolismo protéico), aumento del nivel de urea en sangre, apetito aumentado (que puede dar lugar a peso aumentado), lipomatosis, lipomatosis epidural
Trastornos psiquiátricos *	Frecuente	Estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico
	No conocida	Alteraciones del estado de ánimo, dependencia psicológica, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos (incluyendo manía, trastornos

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
		delirantes, alucinaciones y esquizofrenia, o su exacerbación), confusión, trastorno de salud mental, ansiedad, personalidad alterada, comportamiento anormal, insomnio, irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Presión intracraneal aumentada (con papiledema [presión intracraneal elevada benigna]), convulsiones, amnesia, trastorno cognoscitivo, mareo, cefalea
Trastornos oculares	Frecuente	Catarata
	No conocida	Coriorretinopatía, exoftalmos, glaucoma, visión borrosa (ver también sección 4.4), adelgazamiento de la córnea, adelgazamiento de la esclerótica
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Vértigo
Trastornos cardíacos	No conocida	Fallo cardíaco congestivo (en pacientes susceptibles), arritmia cardíaca, rotura miocárdica después de un infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión
	No conocida	Acontecimientos trombóticos, hipotensión, embolia arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Hipo, embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Úlcera péptica (con posible perforación y hemorragia)
	No conocida	Hemorragia gástrica, perforación intestinal, pancreatitis, peritonitis (ver sección 4.4), esofagitis ulcerativa, esofagitis, dolor abdominal, hinchazón abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Enzimas hepáticas aumentadas (aumento de los valores de alanina aminotransaminasa (ALT), aspartato aminotransaminasa (AST) y fosfatasa alcalina en sangre)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Edema periférico, hematomas, atrofia de la piel, acné
	No conocida	Angioedema, petequias,

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
		telangiectasia, estrías, hipopigmentación o hiperpigmentación de la piel, hirsutismo, erupción cutánea, eritema, prurito, urticaria, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Retraso del crecimiento (en niños), osteoporosis, debilidad muscular
	No conocida	Osteonecrosis, fractura patológica, atrofia muscular, miopatía aguda, artropatía neuropática, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	No conocida	Crisis renal esclerodérmica **, crisis paroxística por feocromocitoma, que puede ser mortal (ver sección 4.4)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	No conocida	Menstruación irregular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Alteración de la cicatrización
	No conocida	Fatiga, malestar
Exploraciones complementarias	Frecuente	Potasio disminuido en sangre
	No conocida	Presión intraocular aumentada, tolerancia disminuida a los carbohidratos, calcio elevado en orina, reacciones de prueba cutánea suprimidas
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Not known	Rotura de tendones (especialmente el tendón de Aquiles), fractura por compresión de la columna vertebral

* Los efectos adversos más comunes en niños fueron cambios de humor, comportamiento anormal, insomnio e irritabilidad.

** Entre las diferentes subpoblaciones, la ocurrencia de crisis renal de esclerodermia varía. El mayor riesgo se ha informado en pacientes con esclerosis sistémica difusa. El riesgo más bajo se ha informado en pacientes con esclerosis sistémica limitada (2%) y esclerosis sistémica de inicio juvenil (1%).

Se han notificado casos aislados de la denominada “paniculitis postesteroide” en asociación con la interrupción del tratamiento. Según los casos informados, los nódulos subcutáneos rojos, firmes y ardientes que aparecen aproximadamente dos semanas después de la interrupción de la terapia desaparecen espontáneamente.

Durante la terapia con corticosteroides también puede ocurrir una mayor tendencia a la coagulación e hiperlipidemia, así como un mayor riesgo de aterosclerosis y vasculitis. La terapia con corticosteroides puede afectar la calidad del semen y puede causar amenorrea.

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

No hay síndrome clínico de la sobredosis aguda con corticosteroides. Los informes sobre toxicidad aguda y/o muertes por sobredosis de corticosteroides son raros. En el caso de sobredosis, no hay antídoto específico disponible, por lo que se debe administrar un tratamiento convencional que apoye las funciones vitales, así como un tratamiento sintomático. La metilprednisolona es dializable.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de insuficiencia suprarrenal en asociación con una sobredosis crónica (ver las secciones 4.4. y 4.5.).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Grupo farmacoterapéutico: Corticosteroides de uso sistémico, glucocorticoides, código ATC: H02AB04.

La metilprednisolona actúa como otros glucocorticosteroides al unirse a los receptores de esteroides del citoplasma. El complejo receptor de esteroides formado se transfiere al núcleo donde se une al ADN y, por lo tanto, regula las transcripciones de muchos genes y la síntesis de proteínas. Los glucocorticoides inhiben la síntesis de varias proteínas. Disminuyen, por ejemplo, la producción de citocinas importantes para el sistema inmunitario e inflamatorio y enzimas importantes para el proceso de destrucción de las articulaciones. El aumento de la síntesis de ciertas proteínas como la lipocortina también tiene una importancia notable en los efectos neuroendocrinos de los glucocorticoides. Como resultado de estos complejos mecanismos de acción, la respuesta inmunitaria y la respuesta inflamatoria se debilitan. Debido a estas acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras, los glucocorticoides tienen efectos beneficiosos en varias enfermedades/estados, como enfermedades autoinmunes, estados alérgicos y otras condiciones en las que se necesita inmunosupresión (ver sección 4.1).

Los glucocorticoides, incluida la metilprednisolona, atenúan o inhiben las respuestas inmunitarias e inflamatorias provocadas por diversos estímulos, como factores mecánicos, químicos, infecciosos o inmunológicos y la radiación. Por lo tanto, el efecto de los glucocorticoides es principalmente paliativo. La metilprednisolona es un potente esteroide antiinflamatorio. Su acción antiinflamatoria es más potente que la de la prednisolona y causa menos retención de sodio y agua que la prednisolona.

La potencia del efecto relativo de la metilprednisolona intravenosa, calculada sobre la base de la reducción del número de eosinófilos, es al menos 4 veces mayor que la de la hidrocortisona. Lo mismo se aplica a la potencia del efecto relativo de la metilprednisolona oral y la hidrocortisona.

Los glucocorticoides reducen la secreción de ACTH (hormona adrenocorticotrópica), la producción de cortisona endógena y, en terapia a largo plazo, causan atrofia e insuficiencia adrenocortical. Después de una dosis única de 40 mg de metilprednisolona, la secreción de corticotropina se inhibe durante aproximadamente 36 horas. Los glucocorticoides también afectan el metabolismo de los carbohidratos, el calcio, la vitamina D, las proteínas y los lípidos. Los efectos metabólicos, por otro lado, predisponen a los pacientes que toman metilprednisolona para la hiperglucemia, osteoporosis, atrofia muscular y dislipidemia. Debido al perfil de efectos diversos, los glucocorticoides afectan incluso la presión arterial, así como el estado de ánimo y el comportamiento.

La metilprednisolona tiene solo un efecto mineralocorticoide menor.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se encontró que el grado de absorción de metilprednisolona libre era equivalente en la administración intravenosa e intramuscular y significativamente mayor que en la administración oral de metilprednisolona en forma de solución oral y comprimidos.

La biodisponibilidad de la metilprednisolona oral suele ser > 80%, pero en el tratamiento con dosis altas puede disminuir hasta el 60%. La concentración máxima de metilprednisolona se alcanza entre 1 y 2 horas después de la administración oral.

Distribución

La metilprednisolona se distribuye ampliamente en los tejidos, atraviesa la barrera hematoencefálica y se excreta en la leche materna. El volumen de distribución de la metilprednisolona es de 1 a 1,5 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas de metilprednisolona en humanos es de aproximadamente 77%.

Biotransformación

La metilprednisolona se metaboliza en el hígado humano a metabolitos inactivos. El metabolismo en el hígado ocurre principalmente por la enzima CYP3A4.

Eliminación

El aclaramiento de metilprednisolona es de 6,5 ml/kg/min y la vida media de 2,5 horas de promedio. El promedio de la semivida de eliminación para la metilprednisolona varía de 1,8 a 5,2 horas. La vida media del efecto antiinflamatorio es de 18 a 36 horas. Aproximadamente el 5% se excreta sin cambios en la orina. No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. La metilprednisolona es hemodializable.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de la metilprednisolona es lineal, independientemente de la vía de administración.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios convencionales de farmacología de seguridad y de toxicidad a dosis repetidas en ratones, ratas, conejos y perros utilizando las vías de administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular y oral, no se identificaron riesgos inesperados. Los efectos tóxicos observados en los estudios de dosis repetidas son los que se espera que ocurran con la exposición continua a los esteroides corticosteroides exógenos.

Carcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico.

Mutagénesis

No hubo evidencia de potencial para mutaciones genéticas y cromosómicas cuando se probó en estudios limitados realizados con células de bacterias y mamíferos.

Teratogenia

Se ha demostrado que los corticosteroides reducen la fertilidad cuando se administran a ratas. Se ha demostrado que los corticosteroides son teratogénicos en muchas especies cuando se administran en dosis equivalentes a las de los seres humanos. En algunos estudios sobre reproducción animal se ha puesto de manifiesto que los glucocorticoides, como la metilprednisolona, producen malformaciones (paladar hendido, labio hendido y malformaciones esqueléticas) y retardo del crecimiento intrauterino.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz

Gelatina
Estearato de magnesio
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE con cierre de rosca de HDPE. Envases de 10, 20, 30, 50 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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 la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Metilprednisolona Orion 4 mg comprimidos EFG: 89233
Metilprednisolona Orion 16 mg comprimidos EFG: 89232

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

Enero 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2025

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