

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Solu-Moderín 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable  
Solu-Moderín 125 mg polvo y disolvente para solución inyectable  
Solu-Moderín 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable  
Solu-Moderín 1 g polvo y disolvente para solución inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

**Solu-Moderín 40 mg:** cada vial de polvo contiene 40 mg de metilprednisolona (como succinato de sodio).

**Solu-Moderín 125 mg:** cada vial de polvo contiene 125 mg de metilprednisolona (como succinato de sodio).

**Solu-Moderín 500 mg:** cada vial de polvo contiene 500 mg de metilprednisolona (como succinato de sodio).

**Solu-Moderín 1 g:** cada vial de polvo contiene 1 g de metilprednisolona (como succinato de sodio).

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Solu-Moderín 40 mg: cada vial contiene 0,257 mmol (5,9 mg) de sodio.

Solu-Moderín 125 mg: cada vial contiene 0,257 mmol (5,9 mg) de sodio.

Solu-Moderín 500 mg: cada vial contiene 1,03 mmol (23,7 mg) de sodio.

Solu-Moderín 1 g: cada vial contiene 2,065 mmol (47,5 mg) de sodio.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo para solución inyectable: polvo liofilizado de color blanco.

Disolvente para solución inyectable: líquido transparente e incoloro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- Crisis por insuficiencias suprarrenales primarias o secundarias, shock secundario a la insuficiencia adrenocortical.
- Shock anafiláctico y situaciones clínicas mediadas por mecanismos de hipersensibilidad inmediata que constituyan un peligro para la vida del paciente (angioedema, edema laríngeo), en intoxicaciones accidentales por venenos de insectos o serpientes como prevención del shock anafiláctico.
- Enfermedades respiratorias inflamatorias graves como exacerbaciones agudas de asma bronquial o tuberculosis fulminante o diseminada (junto a la quimioterapia antituberculosa apropiada).

- Como coadyuvante de la quimioterapia antineoplásica.
- Exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, edema cerebral, lesiones medulares (el tratamiento debe iniciarse antes de transcurridas 8 horas desde que se produjo la lesión).
- 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.

Debe usarse la dosis eficaz menor para controlar la patología y el tratamiento se prolongará durante el menor tiempo posible. También debe sopesarse si la administración se debe realizar diariamente o de forma intermitente. Ver sección 4.4.

Cuando sea posible la reducción de la dosis, ésta deberá realizarse gradualmente (ver sección 4.4).

En situaciones que comporten riesgo vital para el paciente, se recomienda comenzar el tratamiento con dosis únicas de 250 a 1.000 mg de metilprednisolona en adultos.

Las pautas posológicas recomendadas según las distintas indicaciones se detallan a continuación:

- Insuficiencias suprarrenales: de 16 a 32 mg en perfusión intravenosa, seguidos de otros 16 mg durante 24 horas.

En estas crisis y en el síndrome de Waterhouse/Friderichsen, esta indicada la administración simultánea de mineralocorticoides.

- Shock anafiláctico y situaciones mediadas por mecanismos de hipersensibilidad inmediata: de 250 mg a 500 mg de metilprednisolona.
- Enfermedades respiratorias inflamatorias graves: de 30 a 90 mg/día.

En *status asthmaticus* se recomienda de 250 a 500 mg de metilprednisolona.

- Coadyuvante de la quimioterapia antineoplásica: 250 mg de metilprednisolona por vía intravenosa durante al menos 5 minutos, una hora antes del inicio de la quimioterapia. Se repetirá la administración de la dosis de 250 mg de metilprednisolona al iniciarse la quimioterapia y al finalizar la misma.
- Exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple: 1 g/día durante 3 ó 5 días, inyección intravenosa.
- Edema cerebral: de 250 a 500 mg de metilprednisolona.
- Lesión aguda de médula espinal: 30 mg de metilprednisolona por kg de peso corporal en una dosis en bolo IV durante un periodo mínimo de 15 minutos. Tras una pausa de 45 minutos, se administrará una perfusión intravenosa continua de 5,4 mg/kg/hora durante 23 horas para pacientes en los que el tratamiento se inició antes de transcurridas 3 horas desde que se produjo la lesión y durante 47 horas para aquellos pacientes en los que el tratamiento se inició transcurridas 3-8 horas desde que se produjo la lesión.
- Crisis de rechazo: hasta 30 mg/kg de peso corporal.

### *Población pediátrica*

Se puede reducir la dosis en lactantes y niños, pero la selección de la dosis deberá basarse en la gravedad de la enfermedad y en la respuesta del paciente, más que en su edad o peso.

En cualquier caso, la dosis pediátrica no debe ser inferior a 0,5 mg/kg cada 24 horas.

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

### Forma de administración

Solu-Moderín puede ser administrado por:

- Vía intravenosa, mediante inyección o perfusión.

La vía intravenosa es la vía de administración preferente en caso de shock u otra situación aguda.

La vía abierta para la administración de metilprednisolona, no debe utilizarse para la administración de ningún otro fármaco (ver sección 6.2).

Para la bomba de perfusión debe utilizarse una vía intravenosa distinta a la utilizada en la inyección en bolo.

- Vía intramuscular, mediante inyección.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3. Contraindicaciones**

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

Solu-Moderín 40 mg está contraindicado en pacientes con confirmación o sospecha de alergia a la leche de vaca, a sus componentes o a otros productos lácteos (ver sección 4.4).

También se contraindica su administración:

- En pacientes con infecciones sistémicas por hongos.
- Por vía intratecal (ver sección 4.8).
- Por vía epidural (ver sección 4.8).
- Durante el periodo pre y post-vacunal (vacunas de microorganismos vivos o vivos atenuados) si se van a administrar dosis inmunosupresoras de corticosteroides (ver sección 4.4).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### *Efectos gastrointestinales*

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con úlceras gástricas o duodenales, debido al riesgo de empeoramiento.

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

El tratamiento con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis y otros signos y síntomas asociados a trastornos gastrointestinales como perforación, obstrucción o pancreatitis.

#### *Efectos inmunosupresores/Aumento de la susceptibilidad a las infecciones*

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso.

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con poliomielitis (a excepción de la forma bulboencefálica), debido al riesgo de empeoramiento.

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

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con tuberculosis activa, excepto en casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los que el corticosteroide es utilizado junto con un régimen antituberculoso apropiado.

En pacientes con tuberculosis latente o con reactividad a la tuberculina, es necesario realizar una observación cuidadosa, ya que puede producirse la reactivación de la enfermedad. Durante el tratamiento prolongado con corticosteroides, estos pacientes deberán recibir tratamiento quimioproláctico.

Se pueden administrar vacunas de microorganismos muertos o inactivados a pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse reducida. Se pueden llevar a cabo procedimientos de inmunización en pacientes que reciben dosis no inmunosupresoras de corticosteroides. Ver secciones 4.3 y 4.5.

En niños o en adultos no inmunizados que reciban tratamiento con corticosteroides deberán tomarse medidas razonables para evitar el contacto personal con las personas que padezcan, p. ej. la varicela o herpes zoster. Si durante el tratamiento con Solu-Moderín estuviera expuesto a estas infecciones, se debe contactar con un médico inmediatamente, incluso si no se presentara ningún síntoma, ya que pueden tener un curso más grave o incluso mortal.

#### *Efectos musculoesqueléticos*

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con desmineralización ósea grave (osteoporosis) debido al riesgo de empeoramiento.

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

Se ha notificado miopatía aguda con el uso de dosis altas de corticosteroides, más a menudo en pacientes con trastornos en la transmisión neuromuscular (p. ej., miastenia gravis), o en pacientes en tratamiento concomitante con anticolinérgicos tales como medicamentos bloqueantes neuromusculares (ver sección 4.5). Por lo tanto, este medicamento debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

#### *Metabolismo y nutrición*

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

#### *Efectos cardiacos*

En los casos de insuficiencia cardiaca congestiva, los corticosteroides sistémicos deben usarse con precaución, y sólo cuando sea estrictamente necesario. De considerarse necesario su uso, deberá prestarse atención a la modificación del riesgo y realizarse un seguimiento cardiaco adicional.

Se han notificado arritmias cardíacas y/o colapso circulatorio, y/o parada cardíaca tras la administración intravenosa rápida de dosis altas metilprednisolona. También se han notificado casos de bradicardia durante o después de la administración de dosis altas de metilprednisolona succinato de sodio, pudiendo no estar relacionada con la velocidad o duración de la perfusión.

### *Efectos oculares*

#### *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. La coriorretinopatía serosa central puede provocar desprendimiento de retina y trastornos visuales, incluyendo pérdida de visión.

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con herpes ocular simple, debido al riesgo de perforación de la córnea.

El uso prolongado de corticosteroides requiere controles oftalmológicos frecuentes ya que 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.

### *Efectos endocrinos*

La administración durante periodos prolongados de dosis farmacológicas de corticosteroides puede dar lugar a una supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (insuficiencia adrenocortical secundaria).

Además, si los glucocorticoides son retirados de forma brusca puede producirse tanto una insuficiencia adrenocortical aguda, que puede dar lugar a un desenlace mortal, como un "síndrome de supresión de esteroides" aparentemente sin relación con la insuficiencia adrenocortical. Tales efectos pueden ser minimizados mediante la reducción gradual de la dosis.

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

Se debe tener precaución en pacientes con hipotiroidismo ya que en estos pacientes el efecto de los corticosteroides es mayor. Por lo tanto, podría ser necesaria una reducción de la dosis. Se requiere una monitorización cuidadosa en estos pacientes.

### *Efectos hepatobiliares*

Las dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

Se debe tener precaución en pacientes con cirrosis para prevenir un efecto corticosteroideo aumentado.

La administración de metilprednisolona en inyección cíclica intravenosa (normalmente en una dosis inicial de  $\geq 1$  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.

### *Efectos vasculares*

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.

El tratamiento con este medicamento requiere monitorización médica regular de la presión arterial ya que los esteroides pueden empeorar una hipertensión arterial pre-existente.

#### *Trastornos renales y urinarios*

Se recomienda precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido al aumento de la incidencia de crisis renal esclerodérmica observada con corticoesteroides, incluido la metilprednisolona.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, siendo necesaria la monitorización médica adecuada de estos pacientes.

#### *Efectos psiquiátricos*

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con inestabilidad emocional y tendencias psicóticas preexistentes debido al riesgo de empeoramiento (ver sección 4.8). La mayoría de las reacciones desaparecen tras la reducción de la dosis o supresión del tratamiento, aunque puede ser necesario un tratamiento específico. Los pacientes/cuidadores deben estar atentos a posibles alteraciones psiquiátricas que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de reducir la dosis o retirar los esteroides sistémicos.

#### *Efectos sobre el sistema inmunológico*

Alergia a la leche de vaca (los siguientes párrafos solo se aplican a Solu-Moderín 40 mg).

Solu-Moderín 40 mg contiene como excipiente lactosa de origen bovino y, por tanto, puede contener trazas de proteínas de leche de vaca (alérgenos de la leche de vaca). Se han notificado reacciones alérgicas graves, incluyendo broncoespasmo y anafilaxia, en pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca que habían sido tratados con este medicamento precisamente por reacciones alérgicas agudas. Solu-Moderín 40 mg no debe administrarse a pacientes con confirmación o sospecha de alergia a la leche de vaca (ver sección 4.3).

En aquellos pacientes que estén recibiendo Solu-Moderín 40 mg para el tratamiento de reacciones alérgicas agudas en los que se observe un empeoramiento de los síntomas o que, incluso, presenten nuevos síntomas alérgicos (ver sección 4.3), se deberá considerar la posibilidad de que se estén produciendo reacciones alérgicas a las proteínas de la leche de vaca.

En estos pacientes se deberá interrumpir la administración de Solu-Moderín 40 mg, y se procederá a tratar la condición del paciente según proceda.

#### *Otros*

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 (ver sección 4.5).

Se ha notificado crisis paroxística por feocromocitoma, que puede ser mortal, tras la administración de corticoides sistémicos. Los corticoides únicamente se deben administrar a pacientes en los que se sospecha o se ha confirmado feocromocitoma tras llevar a cabo una adecuada evaluación del beneficio-riesgo.

#### *Exploraciones complementarias*

Las dosis medias y altas de glucocorticoides pueden causar elevación de la presión arterial, retención de agua y sal, así como aumento de la excreción de potasio. En tales casos puede ser necesario restringir la sal en la dieta, administrar suplementos de potasio y monitorizar los niveles de potasio en suero.

Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

### **Población pediátrica**

Debido al riesgo de retraso en el crecimiento y el desarrollo en niños sometidos a un tratamiento prolongado con corticoides, este medicamento debe ser únicamente empleado en la población pediátrica cuando existan importantes razones médicas para ello.

Existe un mayor riesgo de sufrir presión intracraneal en lactantes y niños en tratamiento prolongado con corticosteroides.

Las dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda grave en esta población.

### **Uso en deportistas**

Se debe advertir a los pacientes que estos medicamentos contienen metilprednisolona, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

### **Interferencias con pruebas analíticas**

Solu-Moderín puede suprimir las reacciones cutáneas en los test de alergias.

### **Advertencias sobre excipientes**

- Solu-Moderín 40 mg y Solu-Moderín 125 mg:

Estos medicamentos contienen menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial por lo que se consideran esencialmente “exentos de sodio”.

- Solu-Moderín 500 mg y Solu-Moderín 1 g:

Estos medicamentos contienen 1,030 mmol (23,7 mg) de sodio y 2,065 mmol (47,5 mg) de sodio por vial respectivamente, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*Inhibidores de la CYP3A4* (por ej.: aprepitant, fosaprepitant, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, claritromicina, etinilestradiol, noretindrona, itraconazol, ketoconazol, troleandomicina, activadores farmacocinéticos (cobicistat) y zumo de pomelo) - Disminuyen el aclaramiento hepático y pueden aumentar la concentración plasmática de la metilprednisolona con posible potenciación de su efecto y/o toxicidad. La administración concomitante puede requerir ajustes en la dosis de metilprednisolona para evitar la toxicidad esteroidea.

*Inductores de la CYP3A4* (por ej.: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina) – Aumentan generalmente el aclaramiento hepático y pueden disminuir la concentración plasmática de la metilprednisolona. La administración concomitante puede requerir un aumento en la dosis de metilprednisolona para lograr el resultado deseado.

*Sustratos de la CYP3A4* (por ej.: tacrolimus, ciclofosfamida, carbamazepina, aprepitant, fosaprepitant, itraconazol, ketoconazol, diltiazem, etinilestradiol, noretindrona, eritromicina, claritromicina, fenobarbital, ciclosporina) - Pueden afectar al aclaramiento hepático de metilprednisolona, requiriendo los consiguientes ajustes de dosis. Es posible que los acontecimientos adversos asociados con el uso de cada fármaco por separado puedan aparecer con mayor probabilidad con la administración conjunta.

### **Interacciones/efectos más comunes y/o clínicamente más importantes**

- Anfotericina B, xantenos o agonistas beta 2: Posible aumento de la hipopotasemia, con riesgo de toxicidad. Se deben vigilar los niveles plasmáticos de potasio.

- Anticoagulantes (orales) (p.ej: derivados de la cumarina): El uso concomitante puede reducir o aumentar el efecto anticoagulante, haciéndose necesario un control de los índices de coagulación.
- Anticolinesterasas (neostigmina, piridostigmina): Los esteroides pueden reducir los efectos de las anticolinesterasas en la miastenia gravis.
- Isoniazida: Posible efecto de la metilprednisolona para aumentar la velocidad de acetilación y el aclaramiento de la isoniazida. A su vez, este antibiótico puede aumentar la concentración plasmática de metilprednisolona por inhibición de la CYP3A4. El uso concomitante de isoniazida y glucocorticoides requiere precaución, lo que implicaría el control de parámetros específicos o la vigilancia clínica.
- Antidiabéticos: El uso concomitante puede reducir la eficacia de un tratamiento antidiabético (ver sección 4.4). Por ello, el estado metabólico de los pacientes diabéticos debe ser monitorizado y, si fuese necesario, su dosis de antidiabéticos debe ser ajustada.
- AINEs (antiinflamatorios no esteroideos): El uso concomitante puede aumentar la incidencia de hemorragia gastrointestinal y úlceras.
- Salicilatos: El uso concomitante puede disminuir los niveles séricos de salicilato. La interrupción del tratamiento con metilprednisolona puede provocar un aumento de los niveles séricos de salicilato, pudiendo aumentar el riesgo de toxicidad del salicilato.
- Anticolinérgicos (bloqueantes neuromusculares): El uso concomitante de dosis altas de corticosteroides y anticolinérgicos puede producir miopatía aguda (ver sección 4.4).

Se ha notificado un antagonismo de los efectos bloqueantes neuromusculares del pancuronio y vecuronio en pacientes que toman corticosteroides. Esta interacción se puede esperar con todos los bloqueadores neuromusculares competitivos.

- Inhibidores de la proteasa del VIH: Los corticoides pueden inducir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH y provocar una reducción de sus concentraciones plasmáticas. A su vez, estos medicamentos pueden aumentar la concentración plasmática de metilprednisolona por inhibición de la CYP3A4.
- Inhibidores de la aromatasa (aminoglutetimida): La supresión suprarrenal inducida por la aminoglutetimida puede exacerbar los cambios endocrinos causados por el tratamiento prolongado con glucocorticoides (ver sección 4.4).
- Inmunosupresores (ciclosporina): Debido a la inhibición mutua del metabolismo, puede aumentar el riesgo de sufrir los efectos adversos asociados con el uso de cada fármaco por separado. Se han descrito convulsiones cerebrales con el uso concomitante.
- Fármacos eliminadores de potasio: Cuando se administran conjuntamente, los pacientes deben ser estrechamente observados debido al posible aumento de la hipopotasemia, con riesgo de toxicidad.
- Antihipertensivo: El uso concomitante puede reducir la eficacia de un tratamiento antihipertensivo (ver sección 4.4).
- Toxoides y vacunas: Por reducción de la respuesta inmune, la metilprednisolona puede, desde aumentar los efectos adversos de las vacunas de microorganismos vivos, hasta originar el desarrollo de las enfermedades causadas por la diseminación viral (ver secciones 4.3 y 4.4). La vacunación rutinaria debe 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.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### *Embarazo*

Este medicamento atraviesa la placenta.

No existen datos suficientes sobre la utilización de metilprednisolona en mujeres embarazadas. 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. Los estudios en animales han demostrado que, cuando se administran a la madre dosis altas de corticosteroides, se puede producir toxicidad reproductiva (ver sección 5.3), que no ha sido observada en humanos.

Este medicamento debe usarse solamente durante el embarazo después de una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio para la madre y el feto.

Los niños nacidos de madres que recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante el embarazo, deberán ser observados cuidadosamente y se evaluarán posibles signos de insuficiencia suprarrenal.

En los seres humanos, el riesgo de bajo peso al nacer parece estar relacionado con la dosis y puede minimizarse mediante la administración de dosis bajas de corticosteroides.

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.

##### *Fertilidad*

Los datos en animales son insuficientes en lo que respecta a la fertilidad (ver sección 5.3).

#### 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

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes vías de administración contraindicadas: intratecal/epidural: aracnoiditis, trastornos gastrointestinales funcionales/disfunción vesical, cefalea, meningitis, paraparesia/paraplejia, crisis epilépticas, alteraciones sensitivas.

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación, 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 ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), muy raras ( $<1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| <b>Clasificación por órganos y sistemas MedDRA</b> | <b>Frecuencia</b> | <b>Reacciones adversas</b> |
|--|-------------------|----------------------------|
| Infecciones e                                      | Frecuente         | Infección                  |

|   |             |  |
|---|-------------|--|
| infestaciones                                       | No conocida | Infección oportunista, peritonitis*  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático     | No conocida | Leucocitosis   |
| Trastornos del sistema inmunológico                 | No conocida | Hipersensibilidad al fármaco, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide  |
| Trastornos endocrinos                               | Frecuente   | 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 | Acidosis metabólica, lipomatosis epidural, alcalosis hipopotasémica, dislipidemia, tolerancia a glucosa disminuida, necesidad aumentada de insulina (o de hipoglucemiantes orales en los diabéticos), lipomatosis, apetito aumentado (que puede dar lugar a peso aumentado)  |
| Trastornos psiquiátricos                            | Frecuente   | Trastorno afectivo (incluyendo estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico). Las siguientes reacciones fueron más frecuentes en niños: cambios del estado de ánimo, comportamiento anormal, insomnio, irritabilidad  |
|   | No conocida | Trastorno afectivo (incluyendo labilidad afectiva, dependencia a drogas, ideación suicida), trastorno psicótico (incluyendo manía, trastorno delirante, alucinación y esquizofrenia), trastorno mental, cambio de personalidad, estado confusional, ansiedad, cambios del estado de ánimo, comportamiento anormal, insomnio, irritabilidad |
| Trastornos del sistema nervioso                     | No conocida | Presión intracraneal aumentada (con papiledema [hipertensión intracraneal benigna]), crisis epilépticas, amnesia, trastorno cognoscitivo, mareo, cefalea   |
| Trastornos oculares                                 | Frecuente   | Catarata   |
|   | No conocida | Coriorretinopatía, glaucoma, exoftalmos, visión borrosa (ver también sección 4.4)  |
| Trastornos del oído y del laberinto                 | No conocida | Vértigo  |
| Trastornos cardíacos                                | No conocida | Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles), arritmia  |
| Trastornos vasculares                               | Frecuente   | Hipertensión   |
|   | No conocida | Acontecimientos trombóticos, hipotensión   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | No conocida | Embolia pulmonar, hipo   |
| Trastornos gastrointestinales                       | Frecuente   | Úlcera péptica (con posible perforación y hemorragia)  |
|   | No conocida | Perforación intestinal, hemorragia gástrica, pancreatitis, esofagitis ulcerativa, esofagitis, distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas   |
| Trastornos hepatobiliares                           | No conocida | Hepatitis, enzimas hepáticas aumentadas (tales como GOT elevada, GPT elevada, FA elevada – ver exploraciones complementarias)  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo       | Frecuente   | Equimosis, atrofia de la piel, acné  |
|   | No conocida | Angioedema, hirsutismo, Petequias, eritema, hiperhidrosis, estrías en la piel, erupción, prurito, urticaria, hipopigmentación de la piel   |
| Trastornos  | Frecuente   | Debilidad muscular, osteoporosis, retraso en el  |

|  |             |  |
|--|-------------|--|
| musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo  |             | crecimiento  |
|  | No conocida | Mialgia, miopatía, atrofia muscular, osteonecrosis, fractura patológica, artropatía neuropática, artralgia   |
| 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 | Edema periférico, fatiga, malestar general, reacción en la zona de la inyección  |
| Exploraciones complementarias  | Frecuente   | Potasio disminuido en sangre   |
|  | No conocida | Presión intraocular aumentada, tolerancia disminuida a los carbohidratos, calcio elevado en orina, alanina aminotransferasa elevada (ALT), aspartato aminotransferasa elevada (AST), fosfatasa alcalina (FA) en sangre aumentada, urea elevada en sangre |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | No conocida | Fractura por compresión de la columna vertebral, rotura de tendón (especialmente del tendón de Aquiles)  |

\*La peritonitis puede ser el primer signo o síntoma presente en un trastorno del aparato digestivo tal como perforación, obstrucción o pancreatitis.

#### 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. En el caso de sobredosis, no hay antídoto específico disponible, el tratamiento es sintomático y de soporte (oxígeno, fluidoterapia y mantenimiento de la temperatura corporal).

La metilprednisolona es dializable.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Corticosteroides para uso sistémico, monofármacos.  
Glucocorticoides. Código ATC: H02AB04.

La metilprednisolona es un glucocorticoide sintético (derivado 6- $\alpha$ -metilado de prednisolona) con un mínimo efecto mineralocorticoide.

#### Mecanismo de acción:

Los glucocorticoides difunden a través de las membranas de las células y forman un complejo con receptores citoplasmáticos específicos. Estos complejos penetran en el interior del núcleo de la célula, se unen al ADN (cromatina) y estimulan la transcripción del ARNm y la posterior síntesis de proteínas de varias enzimas. Estas enzimas son responsables de la variedad de efectos de los glucocorticoides tras su administración sistémica.

#### Efectos farmacodinámicos:

Acciones antiinflamatoria, inmunosupresora y antialérgica, así como influencia sobre el metabolismo de los carbohidratos, proteínas (acción catabólica) y grasas (acción lipolítica). Los glucocorticoides también actúan sobre el sistema cardiovascular, tejido musculoesquelético y sistema nervioso central.

- *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*: producen 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*: disminuyen 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, producen hiperglucemia y glucosuria, aumentan la resistencia a la insulina, agravan la situación metabólica del paciente diabético. Además, aumentan el depósito de glucógeno en el hígado y el músculo esquelético.

*Metabolismo proteico*: inhiben la síntesis proteica, aumentan la actividad proteolítica y estimulan la degradación de las proteínas del músculo esquelético, hueso y tejido conjuntivo, en aminoácidos que se utilizan en la síntesis de glucosa (neoglucogénesis). Inhiben 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*: aumentan el apetito y la ingesta calórica, estimulan la lipólisis. Por otro lado, aumentan 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  $\text{Ca}^{2+}$ ), aumentan la eliminación renal de  $\text{Ca}^{2+}$  e inhiben la actividad osteoblástica formadora de matriz ósea. Como consecuencia producen hipocalcemia.

- *Acciones sobre el Sistema Nervioso Central*: En tratamientos crónicos producen insomnio, irritabilidad y, en ocasiones, ansiedad, depresión, manía, reacciones psicóticas.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

En un estudio realizado a 14 voluntarios varones, adultos y sanos a los que se les administró 40 mg de metilprednisolona succinato de sodio por vía intramuscular, se alcanzó una concentración pico media de 454 ng/ml a la hora. En base a los valores del área bajo la curva (AUC) de tiempo/concentración que

indican una absorción completa del medicamento, la concentración alcanzada tras la administración de la misma dosis de metilprednisolona succinato de sodio por vía intramuscular o por vía intravenosa era equivalente.

#### Distribución

La metilprednisolona se distribuye ampliamente en los tejidos, atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria y se excreta en la leche materna.

Su volumen aparente de distribución es de aproximadamente 1,4 l/kg.

La unión a proteínas plasmáticas de metilprednisolona en humanos es de aproximadamente 77%.

#### Biotransformación

En los seres humanos, la metilprednisolona se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos; los más importantes son 20 $\alpha$ -hidroximetilprednisolona y 20 $\beta$ -hidroximetilprednisolona.

El metabolismo en el hígado se produce principalmente por la CYP3A4. (Para obtener una lista de las interacciones de fármacos basados en el metabolismo mediado por CYP3A4, ver la sección 4.5).

La metilprednisolona, al igual que muchos sustratos del CYP3A4, también puede ser un sustrato para la glucoproteína P, proteína de transporte dependiente del ATP, influyendo en la distribución en los tejidos y en las interacciones con otros medicamentos.

#### Eliminación

La mayor parte de la excreción se realiza con la orina. El promedio de la semivida de eliminación para la metilprednisolona total se encuentra en el rango de 1,8 a 5,2 horas. Su aclaramiento total es de aproximadamente 5 a 6 ml/min/kg.

#### 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, 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 corticosuprarrenales 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*

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

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, malformaciones esqueléticas) y retardo del crecimiento intrauterino.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Solu-Moderín 40 mg:

*Vial de polvo:* lactosa hidratada, fosfato sódico dibásico anhidro y fosfato sódico monobásico monohidratado.

*Ampolla de disolvente:* agua para preparaciones inyectables.

#### Solu-Moderín 125 mg:

*Vial de polvo:* fosfato sódico monobásico monohidratado y fosfato sódico dibásico anhidro.

*Ampolla de disolvente:* agua para preparaciones inyectables.

#### Solu-Moderín 500 mg / Solu-Moderín 1 g:

*Vial de polvo:* fosfato sódico monobásico monohidratado y fosfato sódico dibásico anhidro.

*Vial de disolvente:* agua para preparaciones inyectables.

### 6.2. Incompatibilidades

Para evitar problemas de compatibilidad y de estabilidad, se recomienda administrar este medicamento separadamente de otros medicamentos que se administran por la misma vía intravenosa.

Entre los fármacos físicamente incompatibles en solución con succinato de sodio de metilprednisolona se incluyen pero no se limitan a: gluconato de calcio, bromuro de vecuronio, bromuro de rocuronio, besilato de cisatracurio, glicopirrolato, propofol.

Para la administración mediante perfusión, la solución reconstituida no podrá mezclarse con otros diluyentes, excepto los mencionados en la sección 6.6.

De forma general, la estabilidad y compatibilidad de este medicamento en mezclas para perfusión intravenosa depende del pH, la concentración, el tiempo, la temperatura y la capacidad de metilprednisolona para solubilizarse.

### 6.3. Periodo de validez

5 años.

Periodo de validez tras la reconstitución: 48 horas.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

#### Solu-Moderín 40 mg:

*Vial de polvo:* vial de vidrio neutro, con tapón de goma, cerrado con una cápsula flip-off.

*Ampolla de disolvente:* vidrio incoloro conteniendo 1 ml de agua para preparaciones inyectables.

#### Solu-Moderín 125 mg:

*Vial de polvo:* vial de vidrio neutro, con tapón de goma, cerrado con una cápsula flip-off.

*Ampolla de disolvente:* vidrio incoloro conteniendo 2 ml de agua para preparaciones inyectables.

### Solu-Moderín 500 mg:

*Vial de polvo:* vial de vidrio neutro, de 20 ml, con tapón de goma, cerrado con una cápsula flip-off.

*Vial de disolvente:* vial de vidrio neutro, de 15 ml (conteniendo 7,8 ml de agua para preparaciones inyectables), con tapón de goma, cerrado con una cápsula flip-off.

### Solu-Moderín 1 g:

*Vial de polvo:* vial de vidrio neutro, de 30 ml, con tapón de goma, cerrado con una cápsula flip-off.

*Vial de disolvente:* vial de vidrio neutro, de 20 ml (conteniendo 15,6 ml de agua para preparaciones inyectables), con tapón de goma, cerrado con una cápsula flip-off.

### Tamaños de envase:

- Solu-Moderín 40 mg: 1 vial con polvo y 1 ampolla con disolvente, 3 viales con polvo y 3 ampollas con disolvente, 100 viales con polvo y 100 ampollas con disolvente.
- Solu-Moderín 125 mg: 1 vial con polvo y 1 ampolla con disolvente, 3 viales con polvo y 3 ampollas con disolvente, 50 viales con polvo y 50 ampollas con disolvente.
- Solu-Moderín 500 mg y Solu-Moderín 1 g: 1 vial con polvo y 1 vial con disolvente, 50 viales con polvo y 50 viales con disolvente.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Solu-Moderín debe ser reconstituido antes de ser utilizado. Para su preparación se requiere una técnica aséptica.

Tras la reconstitución (ver abajo), y antes de su administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para comprobar si hay materia en suspensión y/o turbidez. La solución no debe utilizarse si está turbia o si se observan partículas en suspensión.

### - Reconstitución de la solución para inyección:

El succinato de sodio de metilprednisolona en polvo debe disolverse en el disolvente (agua para preparaciones inyectables) que se incluye en el envase. Agitar hasta obtener una solución clara.

El pH de las soluciones reconstituidas varía entre 7-8.

Las tonicidades de las soluciones reconstituidas son:

- para la solución de 40 mg/ml: 0,50 osmolar
- para las soluciones de 125 mg/2 ml, 500 mg/7,8 ml y 1 g/15,6 ml: 0,40 osmolar.

### - Reconstitución de la solución para perfusión:

En primer lugar, el succinato de sodio de metilprednisolona debe ser reconstituido según se ha indicado con anterioridad.

La solución reconstituida puede ser administrada en soluciones diluidas de dextrosa al 5% en agua, solución salina isotónica o solución de dextrosa al 5% en 0,45% ó 0,9% de cloruro de sodio.

La eliminación del medicamento 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**

Pfizer, S.L.

Avda. de Europa, 20-B

Parque Empresarial La Moraleja

28108 Alcobendas (Madrid)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Solu-Moderín 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable: 49.767  
Solu-Moderín 125 mg polvo y disolvente para solución inyectable: 49.768  
Solu-Moderín 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable: 53.202  
Solu-Moderín 1 g polvo y disolvente para solución inyectable: 53.203

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

Solu-Moderín 40 mg y Solu-Moderín 125 mg:  
Fecha de la primera autorización: 10/enero/1972  
Fecha de la última renovación: 29/diciembre/2011

Solu-Moderín 500 mg y Solu-Moderín 1 g:  
Fecha de la primera autorización: 13/febrero/1976  
Fecha de la última renovación: 29/diciembre/2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

09/ 2018

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