Unimedrol®

succinato sódico de metilprednisolona

Pó para solução injetável

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Pó para solução injetável 125 mg: embalagem contendo frasco-ampola + ampola diluente de 2 mL.
Pó para solução injetável 500 mg: embalagem contendo frasco-ampola + ampola diluente de 8 mL.

USO ENDOVENOSO/INTRAMUSCULAR (EV/IM)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada frasco-ampola de 125 mg contém:
metilprednisolona..... 125 mg*
*Na forma de succinato sódico de metilprednisolona
Excipiente: fosfato de sódio dibásico

Cada ampola diluente de 2 mL contém: álcool benzílico, propilenoglicol e água para injetáveis.
Após reconstituição com 2mL de diluente, cada mL de UNIMEDROL contém o equivalente a 62,5 mg de metilprednisolona.

Cada frasco-ampola de 500 mg contém:
metilprednisolona..... 500 mg*
*Na forma de succinato sódico de metilprednisolona
Excipiente: fosfato de sódio dibásico

Cada ampola diluente de 8 mL contém: álcool benzílico, propilenoglicol e água para injetáveis.
Após reconstituição com 8 mL de diluente, cada mL de UNIMEDROL contém o equivalente a 62,5 mg de metilprednisolona.

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

A quantidade de álcool benzílico em cada mL do diluente é 9,45 mg.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
UNIMEDROL (succinato sódico de metilprednisolona) pó para solução injetável é indicado nas seguintes condições:

Distúrbios endócrinos
Insuficiência adrenocortical primária ou secundária (uso de análogos sintéticos associados a mineralocorticoides, quando aplicável).
Insuficiência adrenocortical aguda pode ser necessária a suplementação com mineralocorticoides.
No pré-operatório ou em caso de trauma ou doença grave, em pacientes com insuficiência adrenal comprovada ou quando é duvidosa a reserva adrenocortical.
Hiperplasia adrenal congênita. Tireoidite não supurativa. Hipercalcemia associada a câncer.

Distúrbios reumáticos
Como terapia adjuvante para administração a curto prazo em episódios agudos ou de exacerbação de bursite aguda e subaguda, epicondilite, tenossinovite aguda não específica, artrite gotosa aguda, artrite psoriática, espondilite anquilosante, osteoartrite pós-traumática, sinovite de osteoartrite, artrite reumatoide, incluindo artrite reumatoide juvenil.

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

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

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

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

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

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

Distúrbios hematológicos
Anemia hemolítica adquirida (autoimune), trombocitopenia secundária em adultos, anemia hipoplástica congênita (eritroide), púrpura trombocitopênica idiopática em adultos e eritroblastopenia.

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

Estados edematosos
Para induzir a diurese ou remissão de proteinúria na síndrome nefrótica.

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O succinato sódico de metilprednisolona mostrou-se eficaz no tratamento da artrite reumatoide, inclusive da forma juvenil e da artrite idiopática.
O succinato sódico de metilprednisolona apresentou eficácia no tratamento das manifestações clínicas do lúpus eritematoso sistêmico
O succinato sódico de metilprednisolona mostrou eficácia no tratamento de distúrbios hematológicos, tais como: aplasia de células vermelhas, hemangioma e síndrome de Kasabach-Merritt.

Referências Bibliográficas

1. Walters HT, Cawley MID. Combined suppressive drug treatment in severe refractory rheumatoid disease: an analysis of the relative effects of parenteral methylprednisolone, cyclophosphamide and sodium aurothiomalate. Ann Rheum Dis 1988; 47: 924-9.
2. Smith MD, *et al*. The clinical and immunological effects of pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis I: clinical effects. J Rheumatol 1988; 15: 229-32.
3. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 2003; 32: 370-7.
4. Özsoylu S, *et al*. Megadose methylprednisolone therapy for Kasabach-Merritt syndrome. J Pediatr 1996; 129: 947.
5. Kadikoylu G, *et al*. High-dose methylprednisolone therapy in pure red cell aplasia. Ann Pharmacother 2002; 36: 55-8.
6. Azarnoff DL. Steroid Therapy, Philadelphia: WB Saunders Co.; 1975.
7. Anon. Special Report, Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for *Pneumocystis* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institutes of Health – University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis* Pneumonia. N Engl J Med. 1990;323:1500-1504.
8. Bozzette SA. The use of corticosteroids in *Pneumocystis* carinii pneumonia. J Infect Dis. 1990;162:1365- 1369.
9. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, *et al*. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 1999;340:1941-1947.
10. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. Ann Intern Med. 1980;92:753-75810.
11. Wolf J, *et al*. Nitrogen mustard and the steroid hormones in the treatment of inoperable bronchogenic carcinoma. Am J of Med. 1960;Dec:108-116.
12. Priestman TJ, Baum M. Evaluation of quality of life in patients receiving treatment for advanced breast cancer. Lancet. 1976;1:899-900.
13. Hall TC, *et al*. High-dose corticoid therapy in Hodgkin's disease and other lymphomas. Ann Intern Med. 1967;66:1144-1153.
14. Bruera E, *et al*. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: A prospective randomized double-blind study. Cancer Treatment Reports. 1985;69:751- 754.
15. Willox JC, *et al*. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. Br Med J. 1985;229:57-59.
16. Moertel CG, *et al*. Corticosteroid therapy of pre-terminal gastrointestinal cancer. Cancer. 1974;33:1607- 1609.
17. Lowenthal RM, Jestrimski KW. Corticosteroid drugs: Their role in oncological practice. Med J Australia. 1986;144:81-85.
18. Compston A. Methylprednisolone and multiple sclerosis. Arch Neurol. 1988;45:669-670.
19. Troiano R, Cook SD, Dowling PC. Steroid therapy in multiple sclerosis: Point of view. Arch Neurol. 1987;44:803-807.
20. Millilgan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of highdose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1987;50:511-516.
21. Nuwer MR, Packwood JW, Myers LW, *et al*. Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drug study. Neurology. 1987;37:1754-1761.
22. Ellison GW, Myers LW, Mickey MR, *et al*. A placebo-controlled, randomized double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. Neurology. 1989;39:1018-1026.
23. Thompson AJ, Dennard C, Swash M, *et al*. Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH on the treatment of acute relapse in MS. Neurology. 1989;39:969-971.
24. Trotter JL, Garvey WF. Prolonged effects of large-dose methylprednisolone infusion in multiple sclerosis. Neurology. 1980;30:702-708.
25. Bracken MB, *et al*. Administration of Methylprednisolone for 24 or 48 Hours or Trilazad Mesylate for 48 Hours in the Treatment of Acute Spinal Cord Injury. JAMA. 1997;277:1597-1604.
26. Bracken MB, *et al*. Methylprednisolone or Trilazad Mesylate Administration after Acute Spinal Cord Injury: 1-Year Follow Up. J Neurosurg. 1998; 89:699-706.
27. Cowley RA, Trump BE, eds. Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischemia. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1982.
28. Aapro M. Controlling emesis related to cancer therapy. Eur J Cancer. 1991;27:356-361.
29. Chiara S, Campora E, Lionetto R, *et al*. Methylprednisolone for control of CMF-induced emesis. Am J Clin Oncol. 1987;10:264-267.
30. Lee BJ. Methylprednisolone as an antiemetic [Letter]. New Engl J Med. 1981;304:486.
31. Pieters RC, Vermprlem JB, Gall HE, *et al*. A double-blind randomized crossover study to compare the antiemetic efficacy of 250 mg with 500 mg methylprednisolone succinate (Solu-Medrol) as a single intravenous dose in patients treated with noncisplatin chemotherapy. Oncology. 1993;50:316-322.
32. Chevallier B, Marty M, Paillarse JM, *et al*. Methylprednisolone enhances the efficacy of ondansertron in acute and delayed cisplatin-induced emesis over at least three cycles. Br J Cancer. 1994;70:1171-1175.
33. Tsavaris N, Mylonakis N, Bacoyiannis C, *et al*. Comparison of ondansetron versus ondansetron plus methylprednisolone as antiemetic prophylaxis during cisplatin-containing chemotherapy. J Pain Symptom Manage. 1994;9:254-258.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades farmacodinâmicas
A metilprednisolona é um potente esteroide anti-inflamatório. Ela tem maior potência anti-inflamatória que a prednisolona e menor tendência que a prednisolona de induzir a retenção de sódio e água.
O succinato sódico de metilprednisolona possui ação metabólica e anti-inflamatória semelhante à metilprednisolona. Quando administrados por via parenteral e em quantidades equimolares, os dois compostos apresentam bioequivalência. A potência relativa do succinato sódico de metilprednisolona e do succinato sódico de hidrocortisona, como demonstrado pela depressão da contagem de eosinófilos, após a administração endovenosa (EV), é de pelo menos quatro para um. Isto está em comum acordo com a potência oral relativa da metilprednisolona e hidrocortisona.

Propriedades farmacocinéticas
A farmacocinética da metilprednisolona é linear, independente da rota de administração.
Absorção
Após uma dose intramuscular (IM) de 40 mg de succinato sódico de metilprednisolona a 14 voluntários masculinos, adultos e saudáveis, o pico da concentração média de 454 ng/mL foi atingido em 1 hora. Na 12ª hora, a concentração plasmática de metilprednisolona reduziu para 31,9 ng/mL. Nenhuma metilprednisolona foi detectada após 18 horas da administração da dose. Baseado na curva área-sob-tempo-concentração, uma indicação do total do fármaco absorvido, o succinato sódico de metilprednisolona IM foi equivalente à mesma dose administrada EV.
Resultados de um estudo demonstraram que o éster succinato sódico de metilprednisolona é rápida e extensivamente convertido na parte ativa da metilprednisolona após todas as vias de administração. A extensão da absorção de metilprednisolona livre após administração EV e IM foram equivalentes e significativamente maiores do que aquelas observadas após administração de solução e comprimidos orais. Uma vez que a extensão da metilprednisolona absorvida após tratamento EV e IM foi equivalente, apesar da maior quantidade de éster hemissuccinato alcançando a circulação geral após administração EV, parece que o éster é convertido no tecido após injeção IM com subsequente absorção como metilprednisolona livre.
Distribuição
A metilprednisolona é amplamente distribuída nos tecidos, atravessa a barreira hematoencefálica e é secretada no leite materno. Seu volume aparente de distribuição é de aproximadamente 1,4 L/kg. A ligação da metilprednisolona a proteínas plasmáticas em humanos é de aproximadamente 77%.
Metabolismo
Em humanos, a metilprednisolona é metabolizada no fígado a metabólitos inativos; os principais são 20α-hidroximetilprednisolona e 20β-hidroximetilprednisolona. O metabolismo hepático ocorre primariamente via CYP3A4. (Para uma lista das interações medicamentosas baseadas no metabolismo mediado pela CYP3A4, ver item "6. Interações medicamentosas").
A metilprednisolona, como qualquer substrato CYP3A4, também pode ser um substrato para o transporte da proteína p-glicoproteína pelos transportadores de múltiplas drogas (ABC), influenciando na distribuição do tecido e interações com outros medicamentos.
Eliminação
A meia-vida de eliminação média para a metilprednisolona total está em uma faixa de 1,8 a 5,2 horas. Seu *clearance* total é de aproximadamente 5 a 6 mL/min/kg.

Dados pré-clínicos de segurança
Com base em estudos convencionais de segurança farmacológica e toxicidade de dose repetida, não foram identificados riscos inesperados. As toxicidades observadas nos estudos de dose repetida são as que se espera com a exposição contínua a esteroides adrenocorticais exógenos.
Carcinogênese
A metilprednisolona não foi formalmente avaliada em estudos de carcinogenicidade em roedores. Resultados variáveis vêm sendo obtidos com outros glucorticoides testados para a carcinogenicidade em camundongos e ratos. No entanto, após a administração oral com água filtrada a ratos machos, os dados publicados indicam que vários glucocorticoides relacionados, incluindo a budesonida, prednisolona e acetonido de triamcinolona podem aumentar a incidência de adenomas e carcinomas hepatocelulares. Esses efeitos tumorigênicos ocorreram em doses menores que as doses clínicas típicas na base de mg/m².
Mutagênese
A metilprednisolona não foi formalmente avaliada para genotoxicidade. No entanto o sulfonato de metilprednisolona, que é estruturalmente semelhante à metilprednisolona, não foi mutagênico com ou sem ativação metabólica em *Salmonela typhimurium* a 250 até 2.000 µg/placa, ou em um ensaio de mutação genética e células de mamíferos, usando células de ovário de hamster chinês a 2.000 até 10.000 µg/mL. O sulfonato de metilprednisolona não induziu o DNA sintético imprevisto em hepatócitos primários de ratos a 5 até 10.000 µg/mL. Além disso, uma análise de dados publicados indicam que a farnesilato de prednisolona (PNF), o qual a estrutura molecular é similar a metilprednisolona, não foi mutagênico com ou sem ativação metabólica em *Salmonella typhimurium* e de *Echerichia coli* a 321 até 5.000 µg/placa. Numa linha celular de fibroblastos de hamster chinês, a FNP produziu um leve aumento na incidência de aberrações cromossômicas estruturais com ativação metabólica na maior concentração testada 1.500 µg/mL.
Toxicidade reprodutiva
Os corticosteroides demonstraram reduzir a fertilidade quando administrados a ratos. Ratos machos receberam doses de corticosterona de 0, 10 e 25 mg/kg/dia, por injeção subcutânea por 6 semanas e acasalaram com fêmeas não tratadas. A dose mais elevada foi reduzida para 20 mg/kg/dia depois de 15 dias. Foram observadas diminuições tampões copulatórios, os quais podem ser secundário à diminuição do peso dos órgãos acessórios. Os números de implantação e fetos vivos foram reduzidos.
Os corticosteroides foram evidenciados como teratogênicos em várias espécies quando fornecidos em doses equivalentes a uma dose humana. Nos estudos de reprodução animal, os glicocorticoides, como metilprednisolona, demonstraram aumento na incidência de malformações (malformações esqueléticas e nas fendas palatinas), letalidade embrio-fetal (por exemplo aumento da reabsorção) e retardo no crescimento intrauterino.

4. CONTRAINDICAÇÕES
UNIMEDROL é contraindicado:
• a pacientes com infecções sistêmicas por fungos;
• a pacientes com hipersensibilidade conhecida à metilprednisolona ou a qualquer componente da fórmula;
• para o uso pelas vias de administração intratecal e epidural.
A administração de vacinas de micro-organismos vivos ou atenuados é contraindicada em pacientes recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Efeitos imunossupressores/aumento da susceptibilidade a infecções
Os corticosteroides podem aumentar a susceptibilidade a infecções, podem mascarar alguns sinais de infecção, e novas infecções podem surgir durante o seu uso. Pode haver diminuição da resistência e dificuldade de localizar a infecção com o uso de corticosteroides. Infecções com qualquer patógeno, incluindo vírus, bactérias, fungos, protozoários ou helmintos, em qualquer local do corpo, podem estar associadas ao uso isolado de corticosteroides ou em combinação com outros agentes imunossupressores que afetem a imunidade celular ou humoral, ou a função dos neutrófilos. Essas infecções podem ser leves, mas podem também ser graves e, algumas, fatais. Com o aumento nas doses de corticosteroides, a taxa de ocorrência de complicações infecciosas aumenta.
Indivíduos que estão sob o uso de medicamentos que suprimem o sistema imunológico são mais susceptíveis a infecções do que indivíduos sadios. Catapora (varicela) ou sarampo, por exemplo, podem apresentar um curso mais sério ou mesmo fatal em crianças não imunizadas ou adultos em terapia com corticosteroides.
A administração de vacinas de micro-organismos vivos ou atenuados é contraindicada a pacientes recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides. Vacinas de micro-organismos mortos ou inativados podem ser administradas a pacientes recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides; no entanto, a resposta a essas vacinas pode estar diminuída. Os procedimentos de imunização preconizados podem ser realizados em pacientes recebendo doses não imunossupressoras de corticosteroides.
O uso de corticosteroides em tuberculose ativa deve ser restrito aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nos quais se utiliza o corticosteroide associado a um adequado esquema antituberculose para controlar a doença.
Se corticosteroides forem indicados em pacientes com tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, deve-se exercer uma cuidadosa vigilância, pois pode ocorrer reativação da doença. Durante terapia prolongada com corticosteroide, esses pacientes devem receber quimioprofilaxia.
Foi relatada a ocorrência de sarcoma de Kaposi em pacientes recebendo terapia com corticosteroide. A descontinuação do corticosteroide pode resultar em remissão clínica.
A função dos corticosteroides em choque séptico é controversa e estudos recentes relatam efeitos benéficos e negativos. Mais recentemente, os corticosteroides suplementares foram sugeridos como benéficos para pacientes com choque séptico estabelecido que apresentam insuficiência adrenal. No entanto, seu uso rotineiro em choques sépticos não é recomendado. Uma revisão sistemática de curso curto mostrou que os corticosteroides de alta dosagem não suportam seu uso. No entanto, meta-análises e uma revisão sugerem que cursos maiores (5-11 dias) de corticosteroides de baixa dosagem podem reduzir a mortalidade, especialmente em pacientes com choque séptico dependentes de vasopressores.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Efeitos no sistema imunológico
Reações alérgicas podem ocorrer. Devido à ocorrência de raros casos de reações de pele e reações anafiláticas/anafilactoides em pacientes em terapia com corticosteroide, devem ser tomadas as precauções adequadas antes da administração, especialmente quando o paciente apresentar antecedentes de alergia a qualquer fármaco.

Efeitos endócrinos
Em pacientes sob terapia com corticosteroides sujeitos a estresse não usual, é indicado o aumento de dosagem de corticosteroides de ação rápida antes, durante e depois do período de estresse.
Doses farmacológicas de corticosteroides administrados por períodos prolongados podem resultar em supressão hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (insuficiência adrenocortical secundária). O grau e a duração da insuficiência adrenocortical produzida é variável entre os pacientes e depende da dose, frequência, tempo de administração e duração da terapia com glicocorticoide. Este efeito pode ser minimizado pelo uso de terapia de dias alternados.
Adicionalmente, a insuficiência adrenal aguda levando a um desfecho fatal pode ocorrer se os glicocorticoides forem retirados abruptamente.
A insuficiência adrenocortical secundária induzida por medicamento pode, então, ser minimizada pela redução gradativa da dose. Esse tipo de insuficiência relativa pode persistir por meses após a descontinuação da terapia; portanto, em qualquer situação de estresse que ocorrer durante esse período, a terapia hormonal deve ser reintroduzida.
A "síndrome de abstinência" do esteroide, aparentemente não relacionada à insuficiência adrenocortical, também pode ocorrer após a descontinuação abrupta de glicocorticoides. Esta síndrome inclui sintomas tais como: anorexia, náusea, vômito, letargia, cefaleia, febre, artralgia, descamação, mialgia, perda de peso e/ou hipotensão. Acredita-se que estes efeitos são devidos mais à mudança brusca na concentração de glicocorticoide do que aos baixos níveis de corticosteroide.
Como glicocorticoides podem produzir ou agravar a síndrome de Cushing, estes devem ser evitados em pacientes com doença de Cushing.
Há um efeito aumentado dos corticosteroides em pacientes com hipotireoidismo.

Metabolismo e nutrição
Corticosteroides, incluindo metilprednisolona, podem aumentar a glicose sanguínea, piorar diabetes preexistente, e predispor os pacientes em terapia de longa duração com corticosteroide ao *diabetes mellitus*.

Efeitos psiquiátricos
Podem aparecer transtornos psíquicos durante o uso de corticosteroides, variando desde euforia, insônia, oscilações de humor, alterações de personalidade e depressão grave, até manifestações claramente psicóticas.
Além disso, a instabilidade emocional ou tendências psicóticas já existentes podem ser agravadas pelos corticosteroides.
Reações adversas psiquiátricas potencialmente graves podem ocorrer com esteroides sistêmicos. Os sintomas surgem tipicamente dentro de poucos dias ou semanas após o início do tratamento. A maioria das reações melhora após redução da dose ou retirada, embora tratamento específico possa ser necessário.
Efeitos psicológicos foram relatados após a retirada dos corticosteroides; a frequência é desconhecida.
Pacientes/cuidadores devem ser incentivados a procurar atenção médica se o paciente desenvolver sintomas psicológicos, especialmente se há suspeita de humor deprimido ou ideação suicida. Pacientes/cuidadores devem estar atentos para possíveis distúrbios psiquiátricos que podem ocorrer durante ou imediatamente após a diminuição gradual da dose/retirada dos esteroides sistêmicos.

Efeitos no sistema nervoso
Os corticosteroides devem ser usados com cautela em pacientes com distúrbios convulsivos.
Os corticosteroides devem ser usados com cautela em doentes com *miastenia gravis* (ver também informações sobre miopatia em "Efeitos musculoesqueléticos" neste item).
Embora os ensaios clínicos controlados tenham mostrado que os corticosteroides são eficazes em acelerar a resolução de exacerbações graves de esclerose múltipla, eles não mostram que os corticosteroides afetam o histórico natural ou o desfecho da doença. Os estudos mostram que doses relativamente altas de corticosteroides são necessárias para demonstrar um efeito significativo.
Vários eventos médicos foram relatados em associação com as vias de administração intratecal/epidural (ver item "9. Reações adversas").
Há relatos de lipomatose epidural em pacientes que usam corticosteroides, normalmente com o uso de doses altas a longo prazo.

Efeitos oculares
Os corticosteroides devem ser utilizados cuidadosamente em pacientes com herpes simples ocular, devido à possível perfuração da córnea.
O uso prolongado de corticosteroides pode produzir cataratas subcapsulares posteriores e cataratas nucleares (particularmente em crianças), exoftalmia, ou aumento da pressão intraocular, que pode resultar em glaucoma com possível dano do nervo óptico. O estabelecimento de infecções oculares secundárias devido a viroses ou fungos pode ser intensificado em pacientes recebendo glicocorticoides.
O tratamento com corticosteroides foi associado à retinopatia serosa central, que pode levar ao descolamento da retina.

Efeitos cardíacos
Efeitos adversos dos glicocorticoides no sistema cardiovascular, como dislipidemia e hipertensão, podem predispor os pacientes tratados, com fatores de risco cardiovascular existentes, a outros efeitos cardiovasculares se forem utilizados doses elevadas e períodos prolongados. Assim, os corticosteroides devem ser empregados criteriosamente em tais pacientes e deve-se dar atenção às modificações de risco e monitorização cardíaca adicional se necessário. Dose baixa e terapia em dias alternados pode reduzir a incidência de complicações no tratamento com corticosteroide.
Há relatos de arritmias cardíacas e/ou colapso circulatório e/ou parada cardíaca após administração endovenosa (EV) rápida de doses maciças de succinato sódico de metilprednisolona (superiores a 0,5 g, administradas em um período inferior a 10 minutos). Verificou-se bradicardia durante ou após a administração de doses maciças de succinato sódico de metilprednisolona, que pode não estar relacionada com a velocidade ou duração da infusão.
Os corticosteroides sistêmicos devem ser usados com cautela, e somente se estritamente necessário, em casos de insuficiência cardíaca congestiva.

Efeitos vasculares
Foi relatada a ocorrência de trombose, incluindo tromboembolismo venoso, com o uso de corticosteroides. Consequentemente, os corticosteroides devem ser usados com cautela em pacientes que apresentam ou estão predispostos a distúrbios tromboembólicos.
Os esteroides devem ser usados com cautela em pacientes com hipertensão.

Efeitos gastrintestinais
Altas doses de corticosteroides podem produzir pancreatite aguda.
Não há nenhum acordo universal sobre se corticosteroides, por si só, são responsáveis por úlceras pépticas encontradas durante a terapia; no entanto, a terapia com glicocorticoides pode mascarar os sintomas da úlcera péptica de forma que perfuração ou hemorragia possa ocorrer sem dor significativa. A terapia com glicocorticoides pode mascarar a peritonite ou outros sinais ou sintomas associados com distúrbios gastrintestinais como perfuração, obstrução ou pancreatite. O uso conjunto com AINEs pode aumentar o risco de desenvolvimento de úlceras gastrintestinais.
Os corticosteroides devem ser utilizados com cautela em pacientes com colite ulcerativa não específica se houver probabilidade de perfuração iminente, abscesso ou outra infecção piogênica, diverticulite, anastomose intestinal recente, ou úlcera péptica ativa ou latente.

Efeitos hepatobiliares
Lesão hepática induzida por fármacos, tais como a hepatite aguda pode resultar de uso da metilprednisolona pulsada cíclica (geralmente em doses de 1 mg/dia). O tempo de início da hepatite aguda pode ser várias semanas ou mais. A resolução do evento adverso foi observado depois que o tratamento foi descontinuado.

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

Distúrbios renais e urinários
Os corticosteroides devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência renal.

Investigações
Doses médias e altas de hidrocortisona ou cortisona podem causar elevação na pressão arterial, retenção salina e de água, e aumento da excreção de potássio. Esses efeitos são menos prováveis de ocorrer com os derivados sintéticos, exceto quando usados em altas doses. Uma dieta com restrição de sal e suplementação de potássio pode ser necessária. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.
Lesões, envenenamento e complicações procedimentais
Os corticosteroides sistêmicos não são indicados e, portanto, não devem ser utilizados

para tratar lesões cerebrais traumáticas; um estudo multicêntrico revelou um aumento da mortalidade em 2 semanas e em 6 meses após a lesão em pacientes tratados com succinato sódico de metilprednisolona em comparação com placebo. Não foi estabelecida uma associação causal com o tratamento com succinato sódico de metilprednisolona.

Outros
Uma vez que as complicações do tratamento com glicocorticoides dependem da dose e da duração do tratamento, deve-se avaliar a relação risco-benefício para cada caso individual quanto à dose e duração do tratamento, e quanto ao uso de terapia diária ou intermitente.
Deve-se utilizar a dose mais baixa possível de corticosteroide para o controle das condições sob tratamento e, quando for possível a redução na dose, esta deve ser gradual.
Agentes anti-inflamatórios não esteroides e ácido acetilsalicílico devem ser usados com cautela quando em conjunto com corticosteroides.
Crise de feocromocitoma, que pode ser fatal, foi relatada após a administração de corticosteroides sistêmicos.
Corticosteroides só devem ser administrados em pacientes com suspeita de feocromocitoma ou feocromocitoma identificado após uma avaliação apropriada de risco/benefício.

Este medicamento pode causar doping.

Uso em crianças
O conservante álcool benzílico tem sido associado a eventos adversos graves, incluindo a Síndrome de Gasping e à morte em pacientes pediátricos. Embora doses terapêuticas normais desse medicamento forneçam quantidades de álcool benzílico substancialmente menores que as relatadas em associação com a Síndrome de Gasping, a quantidade mínima de álcool benzílico que pode causar toxicidade não é conhecida.
O risco de toxicidade do álcool benzílico depende da quantidade administrada e da capacidade do fígado e rins de desintoxicação da substância química. Crianças prematuras e que nasceram com peso baixo, estão mais propensas a desenvolver a toxicidade.
O crescimento e o desenvolvimento de lactentes e crianças em terapia prolongada com corticosteroide devem ser cuidadosamente observados. O crescimento pode ser suprimido em crianças recebendo a longo prazo e diariamente, a terapia de dose dividida com glicocorticoide e, portanto, o uso de tal regime deve ser restrito às indicações mais urgentes. A terapia com glicocorticoide em dias alternados geralmente evita ou minimiza este efeito colateral.
Lactentes e crianças em terapia prolongada com corticosteroide estão em risco especial de aumento da pressão intracraniana.
Doses elevadas de corticosteroides podem produzir pancreatite em crianças.

Fertilidade
Os corticosteroides demonstraram comprometer a fertilidade em estudos em animais (ver "Dados pré-clínicos de segurança" no item "2. Resultados de eficácia").

Gravidez
Alguns estudos em animais mostraram que os corticosteroides, quando administrados à mãe em altas doses, podem provocar malformações fetais. Contudo, os corticosteroides não parecem causar anomalias congênitas quando administrados a mulheres grávidas.
Como não foram realizados estudos adequados em reprodução humana com succinato sódico de metilprednisolona, este produto deve ser utilizado durante a gravidez após avaliação cuidadosa da razão de risco-benefício para a mãe e o feto.
Alguns corticosteroides atravessam facilmente a placenta. Um estudo retrospectivo apresentou aumento na incidência de nascimentos com baixo peso em crianças nascidas de mães recebendo corticosteroides. Em humanos, o risco para o nascimento de bebês com baixo peso parece ser dose dependente e pode ser minimizado pela administração de baixas doses de corticosteroides. Crianças nascidas de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser observadas cuidadosamente e avaliadas quanto aos sinais de insuficiência adrenal, embora a insuficiência adrenal neonatal pareça ser rara em crianças que foram expostas no útero a corticosteroides.
Não se conhecem os efeitos dos corticosteroides no trabalho de parto e no nascimento.
Foi observada catarata em crianças nascidas de mães tratadas com corticosteroides a longo prazo durante a gravidez.
O álcool benzílico pode atravessar a placenta (ver "Uso em crianças" no item "5. Advertências e precauções).

UNIMEDROL é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
Os corticosteroides são excretados no leite humano.
Os corticosteroides distribuídos para o leite materno podem suprimir o crescimento e interferir na produção endógena de glicocorticoide em lactentes. O produto deve ser utilizado durante a amamentação apenas após avaliação cuidadosa da razão de risco-benefício para a mãe e o lactente.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas
O efeito de corticosteroides na habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi sistematicamente avaliado.
Efeitos indesejáveis, tais como tontura, vertigem, distúrbios visuais e fadiga, são possíveis após o tratamento com corticosteroides. Se forem afetados, os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A metilprednisolona é um substrato da enzima citocromo P450 (CYP) e é metabolizada principalmente pela enzima CYP3A4. A CYP3A4 é a enzima dominante da subfamília CYP mais abundante no fígado de humanos adultos. Ela catalisa a 6β-hidroxilação de esteroides, a etapa metabólica da Fase I essencial para ambos os corticosteroides endógenos e sintéticos. Muitos outros compostos também são substratos da CYP3A4, alguns dos quais (assim como outros fármacos) mostraram alterar o metabolismo de glicocorticoide por indução ou inibição da enzima CYP3A4.
Inibidores da CYP3A4 – Os fármacos que inibem a atividade da CYP3A4 geralmente diminuem o *clearance* hepático e aumentam a concentração plasmática de medicamentos que são substratos da CYP3A4, como metilprednisolona. Na presença de um inibidor da CYP3A4, a dose de metilprednisolona pode precisar ser ajustada para evitar a toxicidade por esteroide.
Indutores da CYP3A4 – Os fármacos que induzem a atividade da CYP3A4 geralmente aumentam o *clearance* hepático, resultando em diminuição da concentração plasmática de medicamentos que são substratos da CYP3A4. A coadministração pode exigir um aumento da dose de metilprednisolona para atingir o resultado desejado.
Substratos do CYP3A4 – Na presença de outro substrato da CYP3A4, o *clearance* hepático da metilprednisolona pode ser afetado, exigindo ajustes de dose correspondentes. É possível que os eventos adversos associados ao uso individual de cada fármaco possam ser mais prováveis de ocorrer com a coadministração.
Efeitos não mediados pela CYP3A4 – Outras interações e efeitos que ocorrem com a metilprednisolona estão descritos na Tabela 1 abaixo.
A Tabela 1 fornece uma lista e descrições das interações medicamentosas ou efeitos mais comuns e/ou clinicamente importantes com a metilprednisolona.

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

Classe do fármaco ou tipo - FÁRMACO ou SUBSTÂNCIA	Interação / Efeito
Antibacteriano - isoniazida	Inibidor da CYP3A4 Adicionalmente, há um efeito potencial de aumento da metilprednisolona sobre a taxa de acetilação e *clearance* da isoniazida.
Antibiótico, Antituberculoso - rifampicina	Inibidor da CYP3A4
Anticoagulantes (orais)	O efeito da metilprednisolona sobre os anticoagulantes orais é variável. Há relatos de aumento, assim como de diminuição dos efeitos dos anticoagulantes quando administrados concomitantemente com corticosteroides. Portanto, os índices de coagulação devem ser monitorados para manter os efeitos anticoagulantes desejados.
Anticonvulsivantes - carbamazepina	Indutor da CYP3A4 (e substrato)
Anticonvulsivantes - fenobarbital - fenitoína	Indutores da CYP3A4
Anticolinérgicos - bloqueadores neuromusculares	Os corticosteroides podem influenciar o efeito de anticolinérgicos. 1) Uma miopatia aguda foi relatada com o uso concomitante de doses elevadas de corticosteroides e anticolinérgicos, tais como fármacos bloqueadores neuromusculares (ver "Efeitos musculoesqueléticos" no item "5. Advertências e precauções", para informações adicionais). 2) O antagonismo dos efeitos de bloqueio neuromuscular de pancurônio e vecurônio foi relatado em pacientes tomando corticosteroides. Esta interação pode ser esperada com todos os bloqueadores neuromusculares competitivos.
Anticolinesterásicos	Os esteroides podem reduzir os efeitos dos anticolinesterásicos em miastenia grave.
Antidiabéticos	Devido ao fato dos corticosteroides poderem aumentar as concentrações sanguíneas de glicose, podem ser necessários ajustes de dose de agentes antidiabéticos.
Antiemético - aprepitanto - fosaprepitanto	Inibidores da CYP3A4 (e substratos)
Antifúngico - itraconazol - cetoconazol	Inibidores da CYP3A4 (e substratos)
Antivirais - inibidores da HIV-protease	Inibidores da CYP3A4 (e substratos) 1) Inibidores da protease, tais como indinavir e ritonavir, podem aumentar as concentrações plasmáticas de corticosteroides. 2) Os corticosteroides podem induzir o metabolismo de inibidores de protease de HIV, resultando em concentrações de plasma reduzidas.
Inibidores da aromatase - aminoglutetimida	A supressão adrenal induzida pela aminoglutetimida pode agravar as alterações endócrinas causadas pelo tratamento prolongado com glicocorticoide.
Bloqueador do canal de cálcio - diltiazem	Inibidor da CYP3A4 (e substrato)
Contraceptivos (orais) - etinilestradiol / noretindrona	Inibidor da CYP3A4 (e substrato)
- suco de *grapefruit* (toranja)	Inibidor da CYP3A4
Imunossupressor - ciclosporina	Inibidor da CYP3A4 (e substrato) 1) Ocorre inibição mútua do metabolismo com o uso concomitante de ciclosporina e metilprednisolona, que pode aumentar as concentrações plasmáticas de um ou ambos os fármacos. Portanto, é possível que os eventos adversos associados ao uso individual de cada fármaco possam ser mais prováveis de ocorrer após a administração concomitante. 2) Foram relatadas convulsões com o uso concomitante de metilprednisolona e ciclosporina.
Imunossupressor - ciclofosfamida - tacrolimo	Substratos da CYP3A4
Antibacteriano macrolídeo - claritromicina - eritromicina	Inibidores da CYP3A4 (e substratos)
Antibacteriano macrolídeo - troleandomicina	Inibidor da CYP3A4
Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) - altas doses de ácido acetilsalicílico	1) Pode haver aumento da incidência de sangramento gastrintestinal e ulceração quando os corticosteroides são administrados com AINEs. 2) A metilprednisolona pode aumentar o *clearance* de altas doses de ácido acetilsalicílico, o que pode ocasionar uma diminuição de níveis séricos de salicilato. A interrupção do tratamento com metilprednisolona pode ocasionar aumento nos níveis séricos de salicilato, o que poderia levar a um risco maior de toxicidade por salicilato.
Agentes depletores de potássio	Quando os corticosteroides são administrados concomitantemente com agentes depletores de potássio (por ex., diuréticos), os pacientes devem ser cuidadosamente observados para o desenvolvimento de hipocalemia. Há também um aumento do risco de hipocalemia com o uso concomitante de corticosteroides com anfotericina B, xantenos, ou agonistas beta-2.

Incompatibilidades
Para evitar problemas de compatibilidade e estabilidade, é recomendado que o succinato sódico de metilprednisolona seja administrado separadamente de outros compostos administrados por via endovenosa (EV). Fármacos fisicamente incompatíveis em solução com succinato sódico de metilprednisolona incluem, mas não são limitados a, alopurinol sódico, cloridrato de doxapram, tigeciclina, cloridrato de diltiazem, gluconato de cálcio, brometo de vecurônio, brometo de rocurônio, besilato de cisatracúrio, glicopirrolato, propofol (ver "Incompatibilidades" no item "8. Posologia e modo de usar", para informações adicionais).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).
Após a reconstituição, UNIMEDROL deverá ser mantido em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), utilizando-a no período de 48 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico (pó para solução injetável): pó amorfo branco ou quase branco, inodoro, higroscópico.
Aspecto físico (diluente): líquido límpido incolor e isento de partículas visíveis.
Aspecto físico (após reconstituição): solução límpida incolor a quase incolor, isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
UNIMEDROL pode ser administrado por injeção ou infusão endovenosa (EV) ou por injeção intramuscular (IM). O método de primeira escolha para uso inicial em emergências é a injeção EV. Ver na Tabela 2 as doses recomendadas. A dose pode ser reduzida para lactentes e crianças, mas deve ser selecionada com base mais na gravidade da condição e na resposta do paciente do que na idade ou peso do paciente. A dose pediátrica não deve ser inferior a 0,5 mg/kg a cada 24 horas.

Tabela 2. Doses recomendadas de UNIMEDROL

Indicação	Dosagem
Terapia adjuvante em condições de risco à vida	Administrar 30 mg/kg EV por um período de, pelo menos, 30 minutos. Essa dose pode ser repetida a cada 4 a 6 horas por até 48 horas.
Distúrbios reumáticos não responsivos à terapia padrão (ou durante episódios de exacerbação)	Administrar como pulsoterapia EV por pelo menos 30 minutos. O esquema pode ser repetido se não houver melhora dentro de uma semana após a terapia ou conforme as condições do paciente. 1 g/dia, EV, por 1 a 4 dias **ou** 1 g/mês, EV, por 6 meses
Lúpus eritematoso sistêmico não responsivo à terapia padrão (ou durante episódios de exacerbação)	Administrar como pulsoterapia EV por pelo menos 30 minutos. O esquema pode ser repetido se não houver melhora dentro de uma semana após a terapia ou conforme as condições do paciente. 1 g/dia, EV, por 3 dias
Esclerose múltipla não responsiva à terapia padrão (ou durante episódios de exacerbação)	Administrar como pulsoterapia EV por pelo menos 30 minutos. O esquema pode ser repetido se não houver melhora dentro de uma semana após a terapia ou conforme as condições do paciente. 1 g/dia, EV, por 3 ou 5 dias
Estados edematosos, tais como glomerulonefrite ou nefrite lúpica, não responsivos à terapia padrão (ou durante episódios de exacerbação)	Administrar como pulsoterapia EV por pelo menos 30 minutos. O esquema pode ser repetido se não houver melhora dentro de uma semana após a terapia ou conforme as condições do paciente. 30 mg/kg, EV, em dias alternados, por 4 dias **ou** 1 g/dia, EV, por 3, 5 ou 7 dias
Prevenção de náusea e vômito associados à quimioterapia para câncer	**Para quimioterapia leve a moderadamente emetogênica:** Administrar 250 mg EV por pelo menos 5 minutos, 1 hora antes do início da quimioterapia. Repetir a dose de metilprednisolona no início e no final da quimioterapia. Uma fenotiazina clorada pode ser usada também com a primeira dose de metilprednisolona para aumento do efeito. **Para quimioterapia gravemente emetogênica:** Administrar 250 mg EV por pelo menos 5 minutos com doses adequadas de metoclopramida ou butirofenona, 1 hora antes da quimioterapia. Repetir a dose de metilprednisolona no início e no final da quimioterapia.
Como terapia adjuvante em outras indicações	A dose inicial variará de 10 a 500 mg EV, dependendo da condição clínica. Doses maiores podem ser necessárias para o controle a curto prazo de condições graves e agudas. Doses iniciais até 250 mg devem ser administradas EV por um período de pelo menos 5 minutos, enquanto doses maiores devem ser administradas por pelo menos 30 minutos. Doses subsequentes podem ser administradas EV ou IM em intervalos determinados pela condição clínica e resposta do paciente.

Compatibilidade e estabilidade
A compatibilidade EV e a estabilidade das soluções isoladas de UNIMEDROL ou associadas a outros fármacos em misturas EVs, depende do pH da mistura, da concentração, do tempo, da temperatura e da capacidade da metilprednisolona se solubilizar. Portanto, para evitar problemas de compatibilidade e estabilidade, é recomendado que UNIMEDROL seja administrado separadamente de outros medicamentos sempre que possível, como *push* através de um equipo de medicamento EV, ou como uma solução EV (ver "Reconstituição" abaixo e item "6. Interações medicamentosas" para informações adicionais).

Reconstituição
Para preparar as soluções para infusão EV, primeiro reconstituir UNIMEDROL conforme indicado. A terapia pode ser iniciada com a administração EV de UNIMEDROL por um período de pelo menos 5 minutos (p. ex., doses até 250 mg) ou de pelo menos 30 minutos (p. ex., doses de 250 mg ou mais). As doses subsequentes podem ser suspensas e administradas de maneira similar.
Como recomendação geral, os medicamentos para uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS
Reações adversas ao medicamento por SOC (Classe de Sistema de Órgãos) e categoria de frequência CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listadas em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC.

Classe de sistema de órgão (MedDRA v. 16.0)	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir de dados disponíveis)
Infecções e infestações	Infecção oportunista; infecção, peritonite**
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Leucocitose
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade ao medicamento, reação anafilática, reação anafilactoide
Distúrbios endócrinos	Cushingoide, hipopituitarismo, síndrome de abstinência de esteroide
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Acidose metabólica, retenção de sódio, retenção de fluidos; alcalose hipocalêmica; dislipidemia; prejuízo da tolerância à glicose; aumento da necessidade de insulina (ou de agentes hiperglicêmicos orais em pacientes); lipomatose; aumento de apetite (que pode resultar em aumento de peso)
Distúrbios psiquiátricos	Distúrbios afetivo (incluindo humor deprimido, humor eufórico, labilidade afetiva, farmacodependência, ideação suicida); distúrbio psicótico (incluindo mania, delírio, alucinação e esquizofrenia); distúrbio mental; alteração de personalidade; confusão; ansiedade, oscilações de humor, comportamento anormal, insônia, irritabilidade.
Distúrbios do sistema nervoso	Lipomatose epidural; aumento da pressão intracraniana [com papiledema (hipertensão intracraniana benigna)], convulsão, amnésia, distúrbio cognitivo, tontura, cefaleia
Distúrbios oculares	Coriorretinopatia; catarata; glaucoma; exoftalmia
Distúrbios do ouvido e labirinto	Vertigem
Distúrbios cardíacos	Insuficiência cardíaca congestiva (em pacientes susceptíveis), arritmia
Distúrbios vasculares	Trombose, hipertensão, hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Embolia pulmonar, soluços
Distúrbios gastrintestinais	Úlcera péptica (com possível perfuração e hemorragia por ulceração péptica); perfuração intestinal; hemorragia gástrica; pancreatite; esofagite ulcerativa; esofagite; distensão abdominal; dor abdominal; diarreia, dispepsia, náusea
Distúrbios hepatobiliares	Hepatite*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Angioedema; hirsutismo; petéquias; equimose; atrofia da pele; eritema; hiperidrose; estria na pele; exantema; *rash*, prurido; urticária; acne; hipopigmentação da pele
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Fraqueza muscular; mialgia; miopatia; atrofia muscular; osteoporose; osteonecrose; fratura patológica; artropatia neuropática; artralgia; retardo do crescimento
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Menstruação irregular
Condições gerais e no local da administração	Dificuldade de cicatrização; edema periférico; fadiga; mal estar; reação no local da injeção
Exames laboratoriais	Aumento da pressão intraocular; diminuição da tolerância a carboidrato; diminuição de potássio no sangue; aumento do cálcio na urina; aumento na alanina aminotransaminase; aumento do aspartato aminotransferase; aumento da fosfatase alcalina no sangue; aumento da ureia no sangue; supressão de reações em testes cutâneos***
Lesões, intoxicações e complicações ligadas ao procedimento	Fratura por compressão de vértebras; ruptura de tendão

* Hepatite foi relatada com administração EV (ver item "5. Advertências e precauções").
** Peritonite pode ser o primeiro sinal ou sintoma apresentado de um distúrbio gastrintestinal como perfuração, obstrução ou pancreatite (ver item "5. Advertências e precauções")
*** Não é um termo preferencial do MedDRA

As seguintes reações de eventos adversos foram relatadas com as seguintes vias de administração contraindicadas:
- intratecal/epidural: aracnoidite, alteração funcional gastrintestinal/disfunção da bexiga, dor de cabeça, meningite, parapesia/paraplegia, convulsão, distúrbio sensorial. A frequência dessas reações adversas é desconhecida.

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.1132

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90 – Embu-Guaçu – SP
CEP 06900-000 – CNPJ 60.665.981/0001-18 - Indústria Brasileira
Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas - CRF-SP n° 49136

SAC 0800 11 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/04/2016.

4013343 - 180 x 700 mm - Pharmacode 418

70mm
70mm
70mm
70mm