ZOLONE®

METILPREDNISOLONA 500 mg

Venta Bajo Receta Polvo Liofilizado Industria Paraguaya V.A.:IV - IM

FORMULA:

Cada frasco ampolla contiene:

Metilprednisolona (Equiv. a 663 mg de Metilprednisolona

succinato sódico)........................................................................................500 mg

Excipientes....................................................................................................c.s.p.

SOLVENTE:

Cada mL de solvente contiene:

Alcohol Bencílico...................................................................................... 72,0 mg

Agua para inyectable c.s.p...........................................................................8,0 mL

ACCION TERAPEUTICA:

Antiinflamatorio inmunosupresor.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

La Metilprednisolona: Difunde a través de las membranas celulares y forma complejos con receptores citoplasmáticos específicos. Estos complejos penetran en el núcleo de la célula, se unen al ADN (cromatina) y estimulan la transcripción del mRNA y la posterior síntesis de varias enzimas, que son las responsables en última instancia de los efectos de los corticosteroides sistémicos. Sin embargo, estos agentes pueden suprimir la transcripción del mRNA en algunas células (por ejemplo, linfocitos). Disminuye o previene las respuestas del tejido a los procesos inflamatorios, lo que reduce los síntomas de la inflamación sin tratar la causa subyacente.

Inhibe la acumulación de células inflamatorias, incluso los macrófagos y los leucocitos en las zonas de inflamación. También inhibe la fagocitosis, la liberación de enzimas lisosómicas y la síntesis y liberación de diversos mediadores químicos de la inflamación.

La actividad antiinflamatoria de una dosis de 4 mg de Metilprednisolona es equivalente a 20 mg de Hidrocortisona. La Metilprednisolona tiene sólo un mínimo efecto mineralocorticoide, es un potente esteroide antiinflamatorio con una mayor potencia antiinflamatoria que la Prednisolona y con menor tendencia que la Prednisolona a inducir retención de sodio y agua.

Por vía parenteral (IV-IM) el comienzo de la acción es rápido con obtención del efecto máximo en una hora. In vivo, la Metilprednisolona libre es rápidamente metabolizada por la colinesterasa. La infusión intravenosa con 30 mg/kg administrada durante 20 minutos o 1 g administrado durante 30-60 minutos requieren aproximadamente 15 minutos para alcanzar un pico en plasma de Metilprednisolona cercano a 20 µg/mL. Aproximadamente 25 minutos después de una inyección intravenosa de 40 mg, el pico plasmático de Metilprednisolona es de 42-47 µg/100 mL. La administración intramuscular de 40 mg de Metilprednisolona produce concentraciones plasmáticas pico de 34 µg/100 mL después de 120 minutos. La inyección intramuscular produce niveles plasmáticos más bajos que la inyección intravenosa. Con inyección IM, los valores plasmáticos persisten por períodos más prolongados, resultando que ambas formas de administración conducen a cantidades equivalentes de Metilprednisolona.

La vida media plasmática de la Metilprednisolona es de 2,3 a 4 horas y parece no depender de la vía de administración. La vida media tisular es de 12 a 36 horas. La actividad intracelular del glucocorticoide muestra una clara diferencia entre la vida media plasmática y la vida media farmacológica. La actividad farmacológica persiste en el plasma aún después que las cantidades medibles de la droga hayan desaparecido.

El metabolismo de la Metilprednisolona se produce principalmente en el hígado, siendo sus metabolitos principales el 20-β-hidroximetilprednisolona y el 20-β-hidroxi-6-α-metilprednisona. Los metabolitos son excretados por vía urinaria como glucurónidos, sulfatos y derivados no conjugados. Estudios realizados luego de la inyección IV de Metilprednisolona C14 demostraron que el 75% de la actividad fue recuperada en orina a las 96 horas; 9% en heces después de 5 días, y 20% en bilis.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

En corticoterapia general que requieren posologías elevadas, particularmente: Estado de shock anafiláctico, en complemento eventualmente de adrenalina. Manifestaciones agudas de poliartritis reumatoidea, casos de falla del tratamiento usual y la corticoterapia a dosis convencionales. Manifestaciones extrarenales de ciertas enfermedades sistémicas como lupus eritematoso diseminado. Ciertas vasculitis necrosantes en asociación cuando se hallen cambios plasmáticos. Trasplante de órganos: Reacción del órgano trasplantado contra el huésped después de un trasplante de médula ósea o de riñón. Tratamiento de ataque de ciertos síndromes nefróticos asociados o no a enfermedad sistémica, en caso de falla del tratamiento usual. Enfermedades hematológicas y neoplásicas (linfoma y leucemia en adultos, leucemia aguda de infancia), hemopatías malignas. Procesos inflamatorios, alérgicos crónicos y agudos oftalmológicos (conjuntivitis, queratitis, herpes zóster, úlceras marginales, etc).

POSOLOGIA Y MODO DE USO:

En los casos donde la solución extemporánea es administrada por vía intravenosa, la administración debe hacerse como una inyección lenta (duración mínima 20 minutos).

-Shock anafiláctico: hasta 30 mg/kg o para un adulto de 70 kg aproximadamente 2 g. En ciertos casos esta posología puede ser eventualmente renovada 1 o 2 veces en 24 horas.

-Manifestaciones agudas de poliartritis reumatoidea, manifestaciones extrarenales de ciertas enfermedades sistémicas y ciertas vasculitis necrosantes, tratamiento de ataque de ciertos síndromes nefróticos: 500 mg a 1 g por día administrados en una perfusión de Cloruro de Sodio isotónico o de glucosa isotónica durante 20 minutos como mínimo a repetir durante 3 días, cada cura, siendo eventualmente relevada por una corticoterapia convencional.

-Trasplante de órganos, rechazo de trasplante renal: 10 a 15 mg/kg/día. Reacción del órgano trasplantado contra el huésped: 10 a 20 mg/kg/día y hasta 500 mg/m² cada 6 horas por 48 hs.

CONTRAINDICACIONES:

Estado infeccioso o de micosis no controlado por un tratamiento específico, ciertas virosis en evolución particularmente herpes y manifestaciones oculares de herpes, gota, úlcera duodenal evolutiva, estados psicóticos, cirrosis alcohólica con ascitis, hepatitis agudas por virus A, B o C. Está contraindicada en prematuros, por el contenido de alcohol bencílico de la ampolla de disolvente. El alcohol bencílico puede producir el síndrome de distrés respiratorio fatal en lactantes prematuros. Se contraindica en pacientes con hipersensibilidad relativa a la Metilprednisolona o a cualquier otro excipiente de la formulación. No administrar por vía intratecal ya que posee alcohol bencílico. Se contraindica la administración por vía intramuscular en caso de púrpura trombocitopénica. Se debe evaluar siempre la relación riesgo-beneficio en presencia de SIDA, cardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, diabetes mellitus, glaucoma de ángulo abierto, disfunción hepática, miastenia gravis, hipertiroidismo, osteoporosis, TBC activa, disfunción renal severa.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

La corticoterapia puede favorecer la ocurrencia de diversas complicaciones infecciosas, mayoritariamente bacterianas, por levaduras, por parásitos y por el bacilo de Koch. Antes de iniciar el tratamiento se debe evitar toda posibilidad de desarrollo o instituir un tratamiento de vigilancia de la ocurrencia durante el curso del tratamiento corticoide. Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y durante su administración es posible que aparezcan nuevos cuadros infecciosos. Puede disminuir la resistencia a las infecciones y puede que no exista habilidad para localizar el sitio de infección. Las infecciones por cualquier patógeno, en cualquier localización del organismo, pueden estar asociados con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores, que afectan la inmunidad celular, humoral o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero también pueden ser severas y en ciertos casos fatales. Con dosis mayores de corticosteroides, la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas aumenta. En el caso de indicarse corticosteroides en pacientes con tuberculosis latente o reacción positiva a la tuberculina se deberá realizar un estrecho seguimiento a fin de detectar cualquier posible reactivación de la enfermedad. Durante tratamientos prolongados estos pacientes deberán recibir quimioprofilaxis en forma conjunta.

Cuando la terapia es indispensable en un paciente diabético, y dado que puede provocar desequilibrio, debe reevaluarse la dosis de carga. El balance nitrogenado negativo debido al aumento de catabolismo proteico y el efecto hiperglucemiante de los corticoides requerirán una dieta rica en proteínas, pobre en azúcares de absorción rápida y limitada en azúcares de absorción lenta.

Por el efecto de aumento en la excreción de calcio debería considerarse un aumento en su ingesta o combinado con vitamina D. Cuando sea inevitable el uso de corticoides en un paciente con úlcera gastroduodenal en evolución debe tratarse la enfermedad ulcerosa, y debe realizarse un control fibroscópico de la mucosa gastroduodenal.

En pacientes con terapia corticoide habitual que repentinamente sufran un estado de estrés, se puede incrementar la dosificación de corticoides de acción rápida antes, durante y después de esa situación.

No se ha podido establecer mediante un estudio la eficacia de la Metilprednisolona en el tratamiento del síndrome de sepsis o del shock séptico. El estudio sugiere que el tratamiento de estas condiciones podría aumentar el riesgo de mortalidad en determinados pacientes, por ejemplo aquellos con niveles elevados de creatinina sérica, o pacientes que desarrollan infecciones secundarias luego de la Metilprednisolona.

El uso prolongado de corticoides puede producir cataratas subcapsulares glaucoma con posible daño del nervio óptico e incrementarse el desarrollo de infecciones secundarias oculares debidas a hongos o virus. Se contraindica la aplicación de vacunas con microorganismos vivos o vivos atenuados en pacientes que reciben dosis inmunosupesoras de corticosteroides, pueden administrarse vacunas con microorganismos muertos o inactivados pero la eficiencia de las mismas puede verse disminuida. Los pacientes en tratamiento con corticosteroides no podrán ser vacunados contra la viruela. Tampoco se recomiendan otros procedimientos de inmunización, por posibles riesgos de complicaciones neurológicas y pérdida de la respuesta de anticuerpos. En estos niños y aún en adultos que no han padecido estas enfermedades se deberá tener especial cuidado a fin de evitar el contagio.

La forma en que la dosis, vía de administración, o duración de la terapia afectan la posibilidad de contraer una infección diseminada no se conoce, si el contagio de todos modos se produce, se deberá iniciar, de acuerdo con la afección, un tratamiento con inmunoglobulina varicela zóster (VZIG) o inmunoglobulinas intravenosas mixtas (IVIG) según corresponda. Si se desencadena viruela o varicela, se deberá iniciar un tratamiento con agentes antivirales.

Debido a que en raras oportunidades se han registrado reacciones anafilácticas (como broncoespamos) en pacientes tratados con corticosteroides parenterales, se deberán tomar medidas precautorias, sobre todo en aquellos individuos con antecedentes de alergias a cualquier otro fármaco o terrenos atópicos.

Fin del tratamiento: La insuficiencia adrenocortical inducida por los corticosteroides es habitual y lentamente reversible en tratamientos con duraciones superiores a un esquema de 15 días con 0,5 mg/kg/día. Se puede minimizar mediante una reducción gradual de la dosis y eventualmente pasando a una vía de administración oral. Esta insuficiencia relativa podrá perdurar durante meses luego de suspendido el tratamiento, en consecuencia, en cualquier situación de estrés que sobrevenga durante este período se deberá restituir la terapia hormonal.

En pacientes con hipotiroidismo o cirrosis el efecto del corticosteroide se encuentra potenciado. Los corticosteroides deberán utilizarse con precaución en pacientes con herpes simple ocular, debido a una posible perforación de la córnea. Como norma se tiende a utilizar la menor dosis de corticosteroides posible para el control de los síntomas y, si es posible una reducción de dosis durante el tratamiento, deberá ser gradual. En pacientes con hipoprotrombinemia la Aspirina con los corticosteroides sólo puede utilizarse con cautela.

Los esteroides deberán utilizarse con precaución en pacientes con colitis ulcerativa no específica, sobre todos aquellos con alto riesgo de perforación, absceso u otras infecciones piógenas, diverticulitis, anastordosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis y miastenia gravis. El crecimiento y desarrollo de niños en tratamiento prolongado con corticosteroides deberá ser cuidadosamente controlado. Existen trabajos clínicos que demuestran que los corticosteroides aceleran la resolución de exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, pero no demuestran que afecten la evolución natural de la enfermedad. Se ha reportado la aparición del sarcoma de Kaposi en pacientes que reciben corticoides. El discontinuar la terapia puede remitir los síntomas.

Se ha observado una miopatía aguda con el uso de altas dosis de corticosteroides, la mayor parte de ellas en pacientes con desórdenes de la transmisión neuromuscular por ejemplo con miastenia gravis o tratados con bloqueantes neuromusculares como el Pancuronio en forma concomitante, e involucra a los músculos oculares y respiratorios y puede resultar en cuadriparesia. La mejoría clínica o recuperación luego de cesar la administración de corticoides puede requerir desde semanas hasta años.

Embarazo: En seres humanos, los estudios retrospectivos no han demostrado efecto malformativo alguno por uso de corticoides durante el primer trimestre. Debido a que no se han realizado en seres humanos estudios clínicos satisfactorios tendientes a demostrar la inocuidad de los corticosteroides en mujeres en estado de gestación o lactancia, el facultativo deberá estudiar la relación riesgo/beneficio para la madre y el embrión o feto al administrar el medicamento.

Los niños nacidos de mujeres que durante su período de gestación han recibido dosis considerables de corticosteroides deberán ser minuciosamente observados (peso, diuresis y análisis clínicos) por posibles síntomas de hipoadrenalismo. Puede ocurrir un retardo en el crecimiento intrauterino.

Los corticoides atraviesan placenta y se excretan en leche humana. Deben evitarse durante la lactancia.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Disturbios hidroelectrolíticos: Retención de sodio, retención hídrica, insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes susceptibles, pérdida de potasio, alcalosis hipokalémica, hipertensión.

Disturbios musculoesqueléticos: Atrofia muscular lentamente reversible, precedida por debilidad muscular, miopatías esteroideas, pérdida de masa muscular, artralgia severa, fracturas vertebrales por compresión, necrosis aséptica de cabeza de fémur o húmero, fractura patológica de huesos largos, osteoporosis, ruptura de tendones, particularmente del tendón de Aquiles.

Gastrointestinales: Úlcera péptica con posible perforación y hemorragia, úlceras gastroduodenales pancreatitis agudas sin señales previas sobre todo entre los niños, distensión abdominal, esofagitis ulcerosa, aumento de alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) y fosfatasa alcalina (estos cambios son pequeños y reversibles al discontinuar la terapia).

Cutáneas: Dificultad en cicatrización de heridas, atrofia cutánea, adelgazamiento y fragilidad de la piel, petequias y equimosis, eritema facial, aumento de la sudoración, acné sobre todo dorsal, hipertricosis, posible supresión de reactividad en pruebas cutáneas.

Neuropsíquicos: Aumento de la presión intracraneana con papiledema (seudotumor cerebral), habitualmente al concluir el tratamiento sobre todo si las dosis no son disminuidas gradualmente, convulsiones, vértigo, cefaleas, sobreexitación con euforia e insomnio, raramente accesos de manía, estados confusionales, estados depresivos por supresión del tratamiento.

Endócrinos: Síndrome cushingoide iatrogénico, inercia de la secreción de ACTH, a veces definitiva, supresión de crecimiento en niños, falta de reacción suprarrenal y pituitaria secundaria, en particular en situaciones de estrés, (traumatismos, cirugía o enfermedad), irregularidades menstruales, disminución reversible de la tolerancia a los carbohidratos, manifestaciones de diabetes mellitus latente, mayor requerimiento de insulina o de hipoglucemiantes orales en diabéticos.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

El uso concomitante de Ciclosporina y Metilprednisolona conlleva a inhibición mutua del metabolismo, por lo tanto los efectos adversos vinculados al uso en particular de cada droga ocurran con mayor probabilidad (convulsiones, aspecto cushingoide y disminución de la tolerancia a los glúcidos). Las drogas que inducen las enzimas hepáticas, tales como Fenobarbital, Fenitoina, Primidona y Rifampicina pueden aumentar el clearance de Metilprednisolona, y pueden requerir un aumento de la dosis del mismo para lograr la respuesta esperada.

Las drogas tales como Troleandomicina y Ketoconazol pueden inhibir el metabolismo de la Metilprednisolona y disminuir su clearance, por esto la dosis debe ser titulada para evitar la toxicidad por esteroides.

La Metilprednisolona puede aumentar el clearance de altas dosis crónicas de Aspirinas y Heparina y otros salicilatos. Esto puede llevar a niveles séricos de salicitato disminuidos, o aumentar el riesgo de toxicidad por salicitatos cuando la Metilprednisolona es retirada. Deben ajustarse las dosis mientras se administra la asociación y cuando se retira una de las drogas.

El efecto de la Metilprednisolona sobre los anticoagulantes orales y factores de la coagulación es variable. Hay reportes de efectos aumentados, así como disminuidos de anticoagulantes cuando son administrados conjuntamente con corticosteroides. Por lo tanto, los índices de coagulación deberían ser monitoreados, para mantener el efecto anticoagulante deseado. El riesgo de hemorragia debida a la corticoterapia (fragilidad vascular, hemorragias de la mucosa digestiva) ocurre en casos de dosis altas por períodos mayores a 10 días. Siempre que la asociación se justifique realizar un monitoreo al octavo día, luego cada 15 días durante la terapia y luego de haberla finalizado.

Insulina, Metformina, Sulfamidas Hipoglucemiantes. La elevación de la glucemia, a veces con cetosis (disminución de la tolerancia a los glúcidos por los corticoides), hace que deba prevenirse al paciente y reforzar las determinaciones sanguíneas y urinarias. Debe adaptarse de ser necesario la dosis del antidiabético durante la terapia y luego de la finalización de la misma. Los corticoides son antagonistas fisiológicos de la insulina, por lo que el tratamiento con estas drogas no se recomienda en pacientes diabéticos.

Se desaconseja la asociación con: Vincamina y Lidoflazina ante el riesgo de torsades de pointes (la hipokalemia es un factor predisponente, al igual que la bradicardia y un prolongado segmento QT preexistentes).

Debe tenerse precaución en la administración con: Antiarrítmicos que pueden producir torsades de pointes: Biperidilo, antiarrítmicos de clase I (tipo Quinidina): Sotalol y Amiodarona. Digitálicos y otros hipokalemiantes: Anfotericina B (IV), diuréticos hipokalemiantes, laxantes estimulantes. Antihipertensivos: El efecto de retención hidrosalina puede provocar una disminución del efecto antihipertensivo.

Vacunas vivas atenuadas: Existe riesgo de infección generalizada eventualmente mortal.

Interferón alfa: Existe riesgo de inhibición de la acción del interferón.

SOBREDOSIFICACION:

Al no existir un antídoto en caso de sobredosis, el tratamiento será sintomático. Los síntomas por sobredosis pueden incluir alteraciones en el metabolismo glucídico, tétanos por hipocalcemia, cara con aspecto cushingoide, excitación psíquica. La Metilprednisolona es dializable.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCION DE USO:

Lactancia. Embarazo

CONSERVACION:

Almacenar a temperatura entre (15° y 30 °C). Evitar la exposición a la luz y al calor. Una vez rconstituido puede ser usado dentro de las 24 horas si se conserva a temperatura ambiente (no más de 25 °C) y al abrigo de la luz.

PRESENTACIONES:

Caja conteniendo 1 frasco ampolla con polvo liofilizado + 1 ampolla con solvente.

Porta ampollas conteniendo 50 frascos ampollas con polvo liofilizado + 50 ampollas con solvente. Uso Hospitalario.

Porta ampollas conteniendo 100 frascos ampollas con polvo liofilizado + 100 ampollas con solvente. Uso Hospitalario.

Este medicamento debe ser utilizado únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo. En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma este producto sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q. F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS