

**EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF METHYLPREDNISOLONE VERSUS  
DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH COVID-19**

**PRELIMINARY INFORMATION****Public title of the research**

Methylprednisolone versus Dexamethasone in patients with COVID-19

**Acronym**

MEDEX

**Principal Investigators**

Dalton Luiz Rivabem Junior  
Cesar de Oliveira Lopes Dusilek  
Evandro Antonio Sbalcheiro Mariot

**Sub researchers**

Alcinor Hubirajara Adorian Tonon  
Cesar de Oliveira Lopes Dusilek  
Dalton Luiz Rivabem Junior  
Evandro Antonio Sbalcheiro Mariot  
Lucas Roberto Rivabem Ferreira

**Proposing institution**

Hospital do Rocio (Rocio Hospital)

**Sponsor**

No sponsor – researcher initiative

## Summary of clinical protocol

Problem to be studied	COVID-19 requiring hospitalization
Intervention	Injectable methylprednisolone
Inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Age <math>\geq</math> 18 years.</li> <li>2. Confirmed or suspected infection for COVID-19.</li> <li>3. Need for hospitalization, in a ward or in an intensive care unit (ICU).</li> <li>4. Chest tomography with image compatible with COVID-19.</li> </ol>
Exclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Known history of methylprednisolone allergy.</li> <li>2. Corticosteroid use for another condition.</li> <li>3. Patient refusal to participate in the study.</li> <li>4. Pregnant or breastfeeding women.</li> <li>5. Contraindication to the use of corticosteroids.</li> </ol>
Study classification	Randomized clinical trial
Sample size	400
Primary outcome	- All-cause mortality within 28 days after randomization
Secondary outcome	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Need for ICU</li> <li>- Length of ICU stay between randomization and day 28</li> <li>- Need and time of mechanical ventilation between randomization and day 28</li> <li>- Changes in laboratory standards after 72 hours, 7 days and 10 days of randomization.</li> </ul>
Study site	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hospital do Rocio Wards</li> <li>- Intensive Care Units of Hospital do Rocio</li> </ul>

**Protocol**

Date	06/07/2021
versionVersion	2
Authors	Cesar de Oliveira Lopes Dusilek Evandro Antonio Sbalcheiro Mariot

**DECLARATION OF CONFORMITY**

This document constitutes a clinical research protocol. The study will be conducted in accordance with the protocol, the determinations approved by the Research Ethics Committee and the Guide to Good Clinical Practice E6(R2).

## SUMMARY

<b>PRELIMINARY INFORMATION</b>	2
<b>DECLARATION OF CONFORMITY</b>	5
<b>1. INTRODUCTION</b>	7
<b>2. OBJECTIVES</b>	8
<b>3. METHODS</b>	9
3.1. Study design	9
3.2. Study location	9
3.3. Study schedule and duration	9
3.4. Eligibility criteria	9
<b>4. INTERVENTION</b>	11
<b>5. ADHESION AND PROTOCOL DEVIATIONS</b>	13
<b>6. OUTCOMES</b>	13
6.1. Primary outcome	13
6.2. Secondary outcomes	13
<b>7. SAMPLE</b>	13
<b>8. RANDOMIZATION AND BLINDING</b>	13
<b>9. DATA COLLECTION</b>	14
<b>10. STATISCAL METHOD</b>	14
<b>11. SECURITY ASSESSMENT</b>	14
<b>12. EFFECTIVENESS ASSESSMENT</b>	14
<b>13. ETHICS</b>	15
<b>14. PROTOCOL CHANGES</b>	15
<b>15. CONSENT TO PARTICIPATE IN THE STUDY</b>	15
<b>16. CONFIDENTIALITY</b>	15
<b>17. PATIENT FOLLOW-UP</b>	15
<b>18. PUBLICATION OF RESULTS</b>	16
<b>19. REFERENCES</b>	16
<b>APPENDIX 1: PATIENT FILLING FORM</b>	20
<b>APPENDIX 2: FREE AND INFORMED CONSENT FORM</b>	22
<b>APPENDIX 3: DEXAMETHASONE PACKAGE INSERT REGISTERED IN ANVISA</b>	33
<b>APPENDIX 4: METHYLPREDNISOLONE PACKAGE INSERT REGISTERED IN ANVISA</b>	48

## 1. INTRODUCTION

More than a year after the outbreak of the new coronavirus (COVID-19) pandemic, there is still no medication specifically aimed at its treatment. The aggressiveness of the pandemic has increased with the emergence of mutations and new viral strains. Part of the pathophysiology of the disease involves an exacerbated deleterious inflammatory reaction to the body called cytokine storm, which has pulmonary repercussions.

Since the beginning of the pandemic, it was believed that corticosteroids could contribute to the control of the inflammatory response, thus constituting a therapeutic arsenal. Numerous protocols have been tested in different scenarios of severe acute respiratory syndrome (SARS). In this scenario, the RECOVERY study demonstrated that the early use of dexamethasone in severe cases is safe and effective in reducing both the duration of mechanical ventilation and the mortality of the disease. Other studies followed suit, seeking ideal doses of this corticosteroid.

The question then arose as to whether the effect found for dexamethasone would be specific to this drug or common to drugs in this pharmacological group. To answer it, the international scientific community started to develop specific studies to compare the effects of dexamethasone with other corticosteroids. Studies specifically aimed at analyzing the effects of methylprednisolone in patients with COVID-19 are limited to retrospective studies, studies with little significant sampling or protocols still in progress.

In addition, the research already carried out occurred, mostly, before the current strains found in Brazil and in other locations around the world. Many of the viral variants even show greater virulence and variations in the form and aggressiveness of inflammation in the human organism. In this context, and considering that methylprednisolone has been routinely used for a long time in ICUs in general for the treatment of acute respiratory syndromes, it is important to establish its real effectiveness against SARS-COV-2.

## 2. OBJECTIVES

The primary objective of the present study is to evaluate the efficacy of early intravenous administration of methylprednisolone All-cause mortality rates at 28 days after randomization in adult SARS patients due to COVID-19 (confirmed) compared to infusion intravenous dexamethasone under the same conditions.

As secondary objectives, we intend to evaluate the effect of treatment with methylprednisolone plus standard treatment versus treatment with dexamethasone plus standard treatment on the following variables:

1. Length of hospital stay;
2. Need or not to be admitted to the ICU;
3. Time on mechanical ventilation between randomization and day 28;
4. Length of ICU stay between randomization and day 28;
5. Changes in laboratory patterns after 72h, 7 days and 10 days of randomization.

### **3. METHODS**

#### **3.1. Study Design**

Prospective, randomized, controlled, single-center, open-label, comparative clinical trial.

Participants and researchers will be aware of the intervention, blinding being restricted to statistical analysis.

#### **3.2. Study location**

Infirmity units and ICUs at Hospital do Rocio. This is a large hospital, specializing in secondary and tertiary care, a reference in the care of patients with COVID-19. Patient recruitment will take place on the hospital's ICU premises to ensure statistical significance of the study. The standard treatment between the study groups will follow the inclusion and exclusion criteria with the corticosteroid used being the only difference between the control and the intervention.

#### **3.3. Study schedule and duration**

- Registration on the Brazil platform
- Approval of the study
- Inclusion of patients
- analysis Data
- Publication
- The duration of the study is linked to the inclusion of patients according to the desired sample

#### **3.4. Patient eligibility criteria**

The following will be adopted as inclusion criteria in the present study:

1. Age  $\geq$  18 years
2. Confirmed or suspected infection for COVID-19
3. Need for hospitalization, in a ward or in an intensive care unit (ICU)
4. Chest tomography with image compatible with COVID-19

The following will be adopted as exclusion criteria in the present study:

1. Known history of allergy to methylprednisolone.
2. Corticosteroid use for another condition.
3. Patient refusal to participate in the study.
4. Pregnant or breastfeeding women.
5. Contraindication to the use of corticosteroids.

The following criteria for discontinuing or interrupting participation in this study will be adopted:

1. Withdrawal of informed consent by the patient or legal representative.
2. Patients who present a medical contraindication to the use of methylprednisolone.
3. Discarded infection for COVID-19, defined as two negative tests collected by the institution and whose samples have been evaluated by a duly authorized laboratory using protocols and guidelines established by the National Health Surveillance Agency (ANVISA).

#### 4. INTERVENTION

Best practice guidelines and standardized treatment protocol for the care of patients with COVID-19 will continue to be adopted. The ventilatory strategy, hemodynamic control, antithrombotic and stress ulcer prophylaxis, as well as other medical interventions will be at the discretion of the medical team.

The use of drugs for sedation and the use of medications and care strategies to control SARS will be at the discretion of the physician on duty in the ICU and of the hospitalist physician in the ward, who are suggested to follow the institution's guidelines.

After randomization, patients in the control group will receive a daily dose of 6 mg of dexamethasone intravenously for 10 days or until discharge, whichever comes first. This control group will follow the RECOVERY study protocol. To obtain the dose, the commercial formulation of dexamethasone 4 mg/ml will be used, whose bottle contains 2.5 ml (1 bottle = 10 mg). The total content of the vial will be diluted in 7.5 ml of saline solution (Sodium Chloride 0.9% and 6 ml of the solution will be aspirated (equivalent to 6 mg).

The intervention group will receive a daily dose of 250 mg of methylprednisolone per intravenous route for 3 days, followed by a daily dose of 1 mg/kg/day for 7 days.

Standard care for critically ill and non-critical patients, which will be used in both groups, is based on, but not limited to:

- Follow-up diary by the Assistant Physician in the infirmary unit
- Monitoring by the ICU Diarist Physician;
- Monitoring, adjustment of conducts and care of intercurrents by the ICU on-duty Physician;
- Continuous hemodynamic and ventilatory;
- monitoringMonitoring of vital data following the ICU routine;
- Motor and respiratory physiotherapy;
- Ventilatory support measures, invasive or not;

- Hemodynamic support measures, with or without vasopressors, as medically indicated;
- Hydro-electrolyte and acid-base control;
- Medical and surgical procedures, such as central venous access puncture, closed chest drainage, tracheostomy, among others;
- Use of antimicrobials – antibiotics, antivirals, antifungals, bacteriostatics, etc. – according to medical advice;
- Any treatment used adjunct does not interfere with the evaluation
- Laboratory routine according to the ICU routine and/or medical indication.

## **5. ADHESION AND PROTOCOL DEVIATIONS**

As adherence, all patients who will be admitted to Hospital do Rocio, who will be randomized (simple) and allocated to each of the groups. Diversion will occur in case of patient withdrawal or administration failure.

## **6. OUTCOMES**

### **6.1. Primary outcome**

- All-cause mortality at 28 days after randomization;

### **6.2. Secondary outcomes**

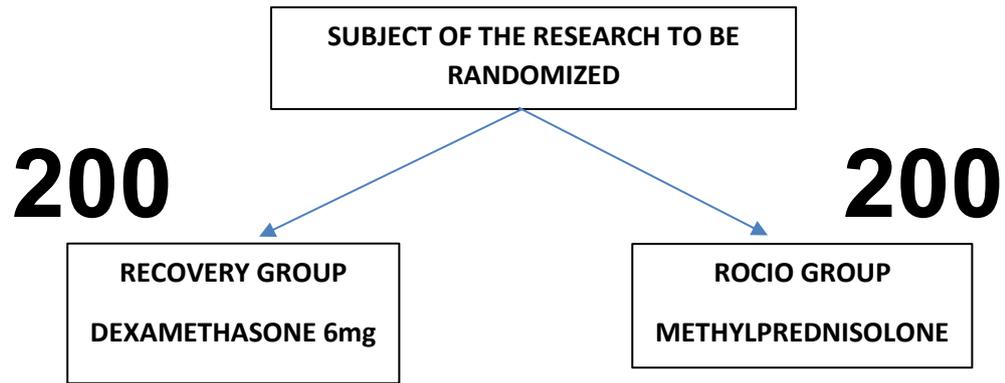
- Length of hospital stay.
- Need or not referral to ICU.
- Time on mechanical ventilation between randomization and day 28.
- Length of ICU stay between randomization and day 28.
- Changes in laboratory pattern after 72 hours, 7 days and 10 days of randomization.

## **7. SAMPLE SIZE**

The disease SARS-COV-2(COVID-19) is now a pandemic, so the entire population is susceptible to getting sick. The region of Curitiba (capital and metropolitan region) is served by Hospital Rocio. In addition, the hospital receives patients from other regions of the state of Paraná and even from other states. By the sample calculation we have a sample size of 400 patients.

## **8. RANDOMIZATION AND BLINDING**

The study will be single randomized paired into two equal groups, that is, two arms with 200 patients. Randomization will take place in the ward the day after hospital admission and will be carried out by the research coordinator and informed to the assistant physician. The study will not be blinded randomization, however, the statistical analysis of data will be blinded.



## 9. DATA COLLECTION

Data collection will take place according to protocol at randomization, on the third day, on the seventh day, and on the tenth day. After completion of collection data, they will be analyzed by an independent and reputable institution.

## 10. STATISTICAL METHOD

The statistical method will be designed by a specialized professional. It is intended to perform statistical analyses with multiple imputation techniques aimed at evaluating the effects of treatment on the primary and secondary outcomes. The main analyses will follow the intention-to-treat principle and will be used, considering sensitivity analyses for the primary outcome.

## 11. SAFETY ASSESSMENT

Corticosteroids are effective for a long time and are known to use the medication. Furthermore, the well-known and widely publicized RECOVERY study proves the safety and efficacy of dexamethasone in COVID 19. In the same line of therapeutic action, our service uses a protocol with methylprednisolone and with apparently good clinical results.

## 12. EFFECTIVENESS ASSESSMENT

Efficacy assessment will be observed throughout the study.

**13. ETHICS**

The study will be submitted to the IPO Research Ethics Committee linked to the institution, as well as to all evaluations of the CEP/CONEP system.

**14. PROTOCOL CHANGES**

Changes to the protocol will be updated and notified to researchers and sub-researchers as they eventually occur. Likewise, the CEP/CONEP system will be informed in accordance with current legislation.

**15. CONSENT TO PARTICIPATE IN THE STUDY**

As these are drugs with proven efficacy and the need for their use, the consent form will be applied to all patients who participate in the study. For patients unable to express their consent, the TCLE will be signed by the legal representative.

For patients who are unable to provide consent and whose legal guardians are distant or in social isolation, sending the informed consent by digital means with the return of the document duly signed in digital copy may be exceptionally used. As soon as possible, the research team will also take physical consent. In these cases both consent terms (digital and physical) will be filed together.

**16. CONFIDENTIALITY**

Data will be protected by strict criteria in accordance with Good Clinical Practices. Investigators and sub-researchers will ensure that data privacy and confidentiality are maintained. Participants will not be identified in any published reports from this study. No study information or data will be disclosed to unauthorized third parties.

**17. PATIENT FOLLOW-UP**

Follow-up will take place on the third day, tenth day of randomization and discharge.

## 18. PUBLICATION OF RESULTS

The study will be sent for publication upon completion. The preparation of the manuscript will be the responsibility of the group of researchers and sub-researchers.

## 19. REFERENCES

Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigation and Investigation Team. A new coronavirus pneumonia patients in China in 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382 (8): 727-733. doi:[10.1056 / NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

World Health Organization. Opening remarks by the WHO Director-General at the media briefing on COVID-19. Posted March 11, 2020. Accessed March 25, 2020.<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>

Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al; and the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the area of New York City. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052-2059. doi:[10.1001 / jama.2020.6775](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775)  
[ArticlePubMedGoogle ScholarCrossref](#)

Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al; ISARIC4C Investigators. Features 20 133 patients in the UK in hospitals with COVID-19 using the clinical characterization protocol ISARIC WHO: Study prospective observational cohort *BMJ*. Published online May 22, 2020. doi:[10.1136 / bmj.m1985](https://doi.org/10.1136/bmj.m1985)[PubMedGoogle Scholar](#)

Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al; ICU COVID-19 Lombardy Network. Features baseline and outcomes of 1,591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to the ICU of Lombardy, Italy. *JAMA*. 2020; 323 (16): 1574-1581. doi:[10.1001 / jama.2020.5394](https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394)  
[ArticlePubMedGoogle ScholarCrossref](#)

Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Endotelialitis pulmonary vascular thrombosis and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(2): 120-128. doi:[10.1056 / NEJMoa2015432](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in COVID-19 record. *Science*. 2020; 368 (6490): 473-474. doi:[10.1126 / science.abb8925](https://doi.org/10.1126/science.abb8925)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of the immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 762-768. doi:[10.1093 / cid / ciaa248](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

Rhen T, Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids - new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005; 353 (16): 1711-1723. doi:[10.1056 / NEJMra050541](https://doi.org/10.1056/NEJMra050541)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006; 354(16): 1671-1684. doi:[10.1056 / NEJMoa051693](https://doi.org/10.1056/NEJMoa051693)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al; Dexamethasone on the ARDS Network. Treatment with dexamethasone for acute respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized and controlled. *Lancet Breathe Med*. 2020; 8(3): 267-276. doi:[10.1016 / S2213-2600 \(19\) 30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

Lee N., Allen Chan KC, Hui DS, et al. Early treatment with corticosteroids effects on Coronavirus RNA plasma concentrations associated with SARS in adult patients. *J Clin Virol*. 2004; 31(4): 304-309. doi:[10.1016 / j.jcv.2004.07.006](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.006)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al; Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with respiratory syndromethe Middle East. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197 (6): 757-767. doi:[10.1164 / rccm.201706-1172OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality in patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019; 23(1): 99. doi:[10.1186 / s13054-019-2395-8](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2395-8)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al; Collaborative RECOVERY group. Dexamethasone in patients hospitalized with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med*. Published online July 7, 2020. doi:[10.1056 / NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436)[PubMedGoogle Scholar](#)

Tomazini BM, Maia IS, Bueno FR, et al. COVID associated with ARDS treated with dexamethasone-19 (Codex): study design and rationale for a randomized trial. *Rev Bras Ter Intensiva*. Published online July 28, 2020. <http://rbti.org.br/imagebank/pdf/RBTI-0226-20-en-para-site-16.07.pdf> [Google Scholar](#)

Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al; ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the definition of Berlin. *JAMA*. 2012; 307 (23): 2526-2533. doi:[10.1001 / jama.2012.5669](https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669)  
[ArticlePubMedGoogle Scholar](#)

Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al; REDCap Consortium. The consortium REDCap: building an international community software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019; 95: 103208. doi:[10.1016 / j.jbi.2019.103208](https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208) [PubMedGoogle Scholar](#)

Anane D, Pastores SM, Rochweg B, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of critical corticosteroid insufficiency related to the disease (CIRCI) in critically ill patients, I: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) in 2017. *Crit Care Med*. 2017; 45(12): 2078-2088. doi:[10.1097 / CCM.0000000000002737](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002737) [PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

Beduneau G, Pham T, Schortgen F, et al; WIND Study Group (Weaning according to a New Definition) and REVA Network (Réseau Européen de Recherche en Ventilation Artificielle) ‡. Epidemiology of the outcome of weaning according to a new definition: the study WIND. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195 (6): 772-783. doi:[10.1164 / rccm.201602-0320OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0320OC) [PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

World Health Organization. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. Draft February 18, 2020. Accessed July 28, 2020. [https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19\\_Treatment\\_Trial\\_Design\\_Master\\_Protocol\\_synopsis\\_Final\\_18022020.pdf](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf)

Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, et al; Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators. Effect of lung recruitment and titrated positive end expiratory pressure (PEEP) vs. low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318 (14): 1335-1345. Doi:[10.1001 / jama.2017.14171](https://doi.org/10.1001/jama.2017.14171)  
[ArticlePubMedGoogle ScholarCrossref](#)

Lehmann EL, D'Abrera HJM. *Nonparametric: Rank-Based Statistical Methods*. Holden-Day; 1975.

The Blenkinsop, MK Parmar, Choodari-Oskooei B. Evaluation of the impact of switching the effectiveness rules on the error rates in the multistage multiarmed structure. *Clin Tests*. 2019; 16(2): 132-141. doi:[10.1177 / 1740774518823551](https://doi.org/10.1177/1740774518823551)[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

Neto AS, Barbas CSV, Simonis FD, et al; PROVENT; PROVE Network researchers. Epidemiological characteristics, practice ventilation and clinical outcome in patients at risk for acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 16 countries (PROVENT): an international multicentre prospective study. *Lancet Breathe Med*. 2016; 4(11): 882-893. doi:[10.1016 / S2213-2600 \(16\) 30305-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30305-8)[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, et al; Spanish COVID-19 ICU Network. The clinical features, ventilatory management and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. Published online July 31, 2020. doi:[10.1007 / s00134-020-06192-2](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06192-2)[PubMed](#)[Google Scholar](#)

Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, et al; SAPS 3 Investigators. SAPS 3 - the patient assessment to evaluate the intensive care unit II: develop a prognostic model for hospital mortality for ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005; 31(10): 1345-1355. doi:[10.1007 / s00134-005-2763-5](https://doi.org/10.1007/s00134-005-2763-5)[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, et al; SAPS 3 Investigators. SAPS 3 - Patient assessment of the evaluation of the intensive care unit, I: objectives, methods and description of the cohort. *Intensive Care Med*. 2005; 31(10): 1336-1344. doi:[10.1007 / s00134-005-2762-6](https://doi.org/10.1007/s00134-005-2762-6)[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

Use of Main Outcomes Unit Support — Adult ICU Admissions with Assigned Hospital Outcomes. Brazilian ICUs. Updated August 19, 2020. Accessed July 31, 2020.<http://www.utisbrasileiras.com.br/sari-covid-19/benchmarking-covid-19/>

Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al; ICU COVID-19 Lombardy Network. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. Published online July 2020. doi:[10.1001 / jamainternmed.2020.3539](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539)[PubMed](#)[Google Scholar](#)[article](#)

Wang Y, Lu X, Li Y, et al. Clinical course and outcome of 344 patients in intensive therapy COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (11): 1430-1434. doi:[10.1164 / rccm.202003-0736LE](https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0736LE)[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult patients admitted with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054-1062. . doi:[10.1016 / S0140-6736 \(20\) 30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

Cao B, Gao H, Zhou B, et al. Treatment with corticosteroids adjuvants with viral pneumoniaadults from influenza A (H7N9). *Crit Care Med*. 2016; 44 (6): e318-e328. doi:[10.1097 / CCM.0000000000001616](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001616)[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

**APPENDIX 1**  
**PATIENT FILLING SHEET**

**METILPREDNISOLONA E DEXAMETASONA - PACIENTES COM COVID-19 CONFORME PROTOCOLO ROCIO**

- Dexametasona 0,1 mg/ml, cujo frasco contém 100 ml (1 frasco = 10 mg). Serão aspirados 6 ml da solução (equivalente a 6 mg) e administrado total 10 dias ou enquanto estiver internado.

- Metilprednisolona 250mg por três dias seguido de 1mg/kg/dia por sete dias ou enquanto estiver internado.

colar uma etiqueta
--------------------

Data inclusão no estudo: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 21

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_

Alergia corticoide: ( ) sim ( ) Não

Randomizado para Dexa ( ) Metil ( )

**Fatores de Risco:**

<b>Diabetes</b>	Sim		Não		<b>Fumante</b>	Sim		Não		<b>HAS</b>	Sim		não	
<b>DPOC</b>	Sim		Não		<b>Obesidade</b>	Sim		Não		<b>RM</b>	Sim		Não	

**Laboratório:**

Dia 1		VG		Leuc		Bast		Creat	
Dia 7		VG		Leuc		Bast		Creat	
Alta		VG		Leuc		Bast		Creat	

Tipo sanguíneo:
-----------------

**Tomografia : Dia do internamento , sétimo dia , ultima antes da alta**

Data	%	Data	%	Data	%

**Resultado do teste do covid**

Covid – Exame 1	Positivo		Negativo		data		Tipo de exame	
Covid – Exame 2	Positivo		Negativo		data		Tipo de exame	

<b>Dia Interna UTI</b>	<b>Dia Entubação</b>	<b>Dia Extubação</b>	<b>Dia alta UTI</b>

**Gasometria – se internação em UTI**

Pos ETE imediata		PH		PO		PCO		Sat		Relação	
3º dia		PH		PO		PCO		Sat		Relação	
10º dia		PH		PO		PCO		Sat		Relação	
Pos extubação		PH		PO		PCO		Sat		Relação	

**Complicações**

Motivo	X	data	Motivo	X	data	Motivo	X	data	Motivo	X	data
Embolia			Traqueo			sepsis			obito		

**Utilizou durante o Internamento:**

Tocilizumabe		Colchicina		Plasma	
--------------	--	------------	--	--------	--

Dia da Alta : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 2021

**Medico Incluídor:**

Dalton		Lucas		Daniele		Alcinor		Evandro		Cesar	
--------	--	-------	--	---------	--	---------	--	---------	--	-------	--

**Verificação 35 dias após :**

Dispneia		Tosse		Re internamento		Morte	
----------	--	-------	--	-----------------	--	-------	--

**APPENDIX 2**  
**FREE AND INFORMED CONSENT**

## FREE AND INFORMED CONSENT FORM

**Study:** Evaluation of the efficacy of methylprednisolone versus dexamethasone in patients with COVI-19 – MEDEX Study

**Responsible Investigators:** Dalton Luiz Rivabem Junior; Cesar de Oliveira Lopes Dusilek; Evandro Antonio Sbalcheiro Mariot

### Introduction

You have been invited to voluntarily participate in the study: *Evaluation of the efficacy of methylprednisolone versus dexamethasone in patients with COVI-19 – MEDEX Study*.

If you decide to take part in this study, you will need to be aware of the potential risks and benefits. You will also have to confirm your participation through the free and informed consent form.

This document clarifies the study you wish to participate in. If you have any questions, please feel free to contact the physician responsible for conducting the study or any professional participating in the study who can clarify your doubts.

The decision to take part in the study is voluntary and you can refuse or withdraw from the study at any time without any consequences for your treatment.

The objective of this research is to verify the effectiveness of the drug methylprednisolone in the treatment of the disease known as COVID-19. This drug belongs to the group of corticosteroids. This drug is also already used in the treatment of several diseases, including the pulmonary complications of these diseases. In addition, the corticosteroid group has already been studied in the treatment of COVID-

Code numer: \_\_\_\_\_



**HOSPITAL DO  
ROCIO**

MEDEX  
Evaluation of the effectiveness of methylprednisolone  
versus dexamethasone in patients with COVID-19

19 in other studies and had satisfactory results. To verify the real effectiveness of methylprednisolone, it will be compared with dexamethasone, another corticosteroid that has already been extensively studied. Both drugs have a formal indication for use in the treatment of COVID-19 according to guidelines from Brazilian health government agencies.

### **Procedures performed in this study**

You will receive the full course of treatment used by the hospital in the treatment of COVID-19 disease. This includes all necessary medications and procedures already used by the hospital. You will have access, among other measures, to:

- Daily follow-up by the Physician in charge and the assistant medical team;
- Monitoring vital data;
- Physiotherapy;
- Nursing care;
- Respiratory support measures;
- Laboratory and imaging tests;
- Medication adjustments and corrections according to test results;
- Medical procedures necessary for your treatment;
- Use of all medications provided by the hospital according to the institution's medical protocols.

Along with the entire hospital treatment protocol for the condition, you will also receive an additional treatment with methylprednisolone or dexamethasone. The two drugs are part of the group of corticosteroids and the two drugs are formally indicated by the Brazilian health authorities for the treatment of COVID-19. Therefore, at no time will you be without access to the ideal treatment for your disease.

Code numer: \_\_\_\_\_



HOSPITAL DO  
**ROCIO**

MEDEX  
Evaluation of the effectiveness of methylprednisolone  
versus dexamethasone in patients with COVID-19

### **Information that will be collected**

In order for the study to be carried out, it will be necessary to collect some information from your medical record. They are:

- Your age
- Other diseases you are treating and the medications used
- Number of days of hospitalization
- Whether or not you need to be admitted to the ICU (Intensive Care Unit)
- Results of laboratory tests
- Results of chest CT Scans
- Result of the confirmatory test for COVID-19
- Complications of COVID-19

The laboratory tests that will be collected are:

- Hemoglobin (part of the “blood count” test)
- Cell volume (part of the “blood count” test)
- Leukocytes (part of the “blood count” test)
- Sticks (part of the “blood count” test)
- C-Reactive Protein (also called CRP)
- Creatinine (test to check kidney function)

If you need to be referred to the ICU, the following data will also be collected:

- Number of days in the ICU
- or not mechanical ventilation
- Whether you need If you need mechanical ventilation, the results of the blood gas analysis will also be collected.

All the exams mentioned are part of the hospital care protocol and are part of its treatment. The exams will be carried out within the medical indications. No additional

Code number: \_\_\_\_\_



HOSPITAL DO  
**ROCIO**

MEDEX  
Evaluation of the effectiveness of methylprednisolone  
versus dexamethasone in patients with COVID-19

examinations for the study will be performed without you being informed or without your authorization.

### **Follow-up after admission**

Any follow-up that is recommended for you will be for medical reasons and not related to this study. Any different situation will be presented to you and explained in detail. In any case, you may be contacted by the research team after you are discharged from the hospital to verify some information.

### **Risks and inconveniences risks**

The possible are the consequences of the disease itself, and the side effects of the corticosteroids being used in the study.

Possible risks of the COVID-19 disease itself:

- Thromboembolic events such as acute myocardial infarction (heart), pulmonary thrombosis, thrombosis of the limbs (arms and legs), thrombosis of abdominal organs (intestine, kidneys, spleen, pancreas, etc.), cerebrovascular accident (CVA), among others.
- Bleeds.
- Respiratory failure.
- Commitments and sequelae in the lungs.
- Death.

Possible side effects of Methylprednisolone:

- Allergic reaction.
- Increased blood glucose (blood glucose).
- Increased systemic blood pressure (hypertension).

Code numer: \_\_\_\_\_



HOSPITAL DO  
**ROCIO**

MEDEX  
Evaluation of the effectiveness of methylprednisolone  
versus dexamethasone in patients with COVID-19

- Dyslipidemia (increased fat in the blood).
- Arrhythmias.
- Drug hepatitis.
- Gastrointestinal bleeding
- Muscle inflammation (myopathy).

Possible side effects of Dexamethasone:

- Allergic reaction.
- Liquid retention.
- Increased systemic blood pressure (hypertension).
- Arrhythmia.
- Muscle weakness.
- Convulsion.
- Depression or euphoria.
- Menstrual irregularities.

### **Treatment**

benefits Direct benefits to participants are not guaranteed. This is a study to verify the real effectiveness of a medication that is already formally recommended for the treatment of COVID-19. Only at the end of the study will it be possible to conclude about possible advantages of the medication. Your participation can contribute to strengthening the treatment of the disease.

### **Alternative to Study Participation to participate in**

If you do not wish this study, you will continue to receive full treatment for your condition. This includes the use of corticosteroid group medications if you have an indication and if there is no contraindication for their use.

Code numer: \_\_\_\_\_



**HOSPITAL DO  
ROCIO**

MEDEX  
Evaluation of the effectiveness of methylprednisolone  
versus dexamethasone in patients with COVID-19

### **Rights**

Your participation in this study is voluntary. You may withdraw your consent or discontinue your participation at any time and there will be no penalty and/or loss of any kind for you.

There will be no cost to you from this study, and there will be no remuneration for your participation. We will reimburse you for any expenses you may incur for participating in this research.

By signing this term, you do not waive any legal rights.

### **Damage to Health**

If an injury or any damage to health occurs and it is proven to have resulted from your participation in this research, you will receive full assistance at no cost to you. If you become pregnant during the study and there is injury or any proven harm to your health and/or that of your child as a result of your participation in the research, comprehensive care will be available to you and/or your child during and after the pregnancy at no cost to you.

### **Indemnity**

If you suffer any damage or illness, provided for or not in this consent form, and related to your participation in the study, the necessary medical expenses arising from the treatment will be borne by the research, for as long as necessary. The study team should be notified as soon as possible. Free and immediate full assistance will be guaranteed. You will not waive any of your legal rights by signing this consent form, including the right to claim damages resulting from your participation in the study.

Code numer: \_\_\_\_\_



HOSPITAL DO  
**ROCIO**

MEDEX  
Evaluation of the effectiveness of methylprednisolone  
versus dexamethasone in patients with COVID-19

### **Confidentiality and Confidentiality**

The study team and the medical team that will assist you will have access to your data. However, your anonymity is guaranteed and possible scientific publications resulting from this study will not identify you as a participant under any circumstances.

The data obtained will be treated under strict confidentiality conditions. Your data may also be shared with the following groups and persons associated with this research study or involved in the review of research:

- Other research team staff;
- Responsible Researchers;
- Research Ethics Committee;
- Legal Department;
- Representatives of government or federal agencies, when required by law.

If new information emerges that may be important to your decision to continue the research, you or your legal representative will be informed as soon as the data becomes available.

### **Legal Representative**

You may be receiving this free and informed consent form as the patient's legal representative who will be participating in the research. This is because the patient whose legal representative you are is unable to make a decision on whether or not to participate in the study. In these situations, the consent form can be signed by the legal representative, following the legislation and norms of the National Research Ethics Commission (CONEP).

Code number: \_\_\_\_\_



HOSPITAL DO  
**ROCIO**

MEDEX  
Evaluation of the effectiveness of methylprednisolone  
versus dexamethasone in patients with COVID-19

### **Inability to go to the hospital to sign the consent**

It is possible that, as a legal representative, you are receiving this free and informed consent form digitally. This is because fighting the pandemic requires social distancing, isolation, or restriction of the movement of people, or to preserve their health. In this case, if you agree, you must sign the document and initial all pages. After doing this you must send us again through the same contact method. As soon as possible, the document will be presented in a printed version for you to sign. The two versions, digital and printed, will be archived under the responsibility of the research team. You will receive one copy of each version, digital and printed, duly signed and initialed by the representative of the research team.

### **Assessment and approval by the National Research Ethics Committee**

This study was approved by the National Research Ethics Committee (CONEP). This commission is the highest instance that performs the ethical evaluation of research protocols involving human beings in Brazil. It is also the body that prepares norms and guidelines for the protection of research participants. In this study, the participant is you. In other words, the approval of this study by CONEP means that the ethical requirements have been met and that the study will be supervised. All CONEP contact details are described in the next item, in case you want to get in touch.

### **Questions and clarifications**

For any questions related to the study, please feel free to contact the responsible researchers by phone (41) 3136-2575 or by e-mails [daltonrivabem@yahoo.com.br](mailto:daltonrivabem@yahoo.com.br); [cesardusilek@gmail.com](mailto:cesardusilek@gmail.com); [evandroasm@yahoo.com.br](mailto:evandroasm@yahoo.com.br).

Code numer: \_\_\_\_\_



HOSPITAL DO  
**ROCIO**

MEDEX  
Evaluation of the effectiveness of methylprednisolone  
versus dexamethasone in patients with COVID-19

Complaints, compliments and suggestions should be forwarded to the hospital's ombudsman system by calling (41) 3136-2515 or via the internet address [www.hospitaldorocio.com.br/ouvidoria](http://www.hospitaldorocio.com.br/ouvidoria).

Please also feel free to contact the National Research Ethics Commission (CONEP). Phone (61) 3315-5877. Email [conep@saude.gov.br](mailto:conep@saude.gov.br). Address SRTVN 701, Via W 5 Norte, lot D – Building PO 700, 3rd floor, Asa Norte neighborhood, Brasília – DF. CEP 70.719-040.

### Signing of consent

I have been informed of all the details related to the study to which I will be submitted. All the doubts and questions that I presented were clarified by the researchers.

I agree to participate in the study.

I understand that at any time I may request new information and modify the decision to participate in the study if I so wish.

I declare that I have received a copy of this free and informed consent form.

This free and informed consent form is printed in two copies, one copy will be filed by the researcher and one copy will be delivered to you. All pages are initialed by the responsible researcher, you and a witness.

\_\_\_\_\_  
Full name of research participant or guardian

\_\_\_\_\_  
Signature of the participant or guardian

Date: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 2021.

Code numer: \_\_\_\_\_



HOSPITAL DO  
**ROCIO**

MEDEX  
Evaluation of the effectiveness of methylprednisolone  
versus dexamethasone in patients with COVID-19

\_\_\_\_\_  
Researcher full name

\_\_\_\_\_  
Researcher's signature

Date: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 2021.

\_\_\_\_\_  
Witness full name

\_\_\_\_\_  
Witness signature

Dat: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 2021.

Code numer: \_\_\_\_\_

**APPENDIX 3**  
**DEXAMETHASONE PACKAGE INSERT REGISTERED IN ANVISA**



fosfato dissódico de dexametasona  
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

fosfato dissódico de dexametasona  
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999"

### Solução injetável



#### Forma farmacêutica e apresentações

Solução Injetável

Caixa com 50 ampolas de 1 mL (2mg/mL)

Caixa com 50 ampolas de 2,5 mL (4mg/mL)

#### USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR, INTRA-ARTICULAR, INTRALESIONAL OU NOS TECIDOS MOLES

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

#### COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 1mL de solução injetável contém:

fosfato dissódico de dexametasona.....2,19 mg  
(Equivalente a 2 mg de fosfato de dexametasona).

excipientes (citrato de sódio, edetato dissódico, metilparabeno, propilparabeno, bissulfito de sódio e água para injetáveis) q.s.p ..... 1 mL

Cada ampola de 2,5 mL de solução injetável contém por mL:

fosfato dissódico de dexametasona.....4,37 mg  
(Equivalente a 4 mg de fosfato de dexametasona).

excipientes (citrato de sódio, edetato dissódico, metilparabeno, propilparabeno, bissulfito de sódio e água para injetáveis) q.s.p..... 1 mL

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### 1. INDICAÇÕES

O fosfato dissódico de dexametasona injetável é destinado ao tratamento de condições nas quais os efeitos anti-inflamatórios e imunossuppressores dos corticosteroides são desejados, especialmente para tratamento intensivo durante períodos mais curtos.

##### Indicações específicas:

##### **Por injeção intravenosa ou intramuscular, quando não seja viável a terapia oral:**

**Insuficiência adrenocortical primária:** fosfato dissódico de dexametasona injetável possui atividade predominantemente glicocorticoide, com baixa atividade mineralocorticoide. Por isso, não constitui terapia completa de substituição e seu uso deve ser suplementado com sal e/ou desoxicorticosterona. Quando assim suplementado, fosfato dissódico de dexametasona injetável é indicado na deficiência de toda atividade adrenocortical, como na insuficiência adrenocortical primária (doença de Addison) ou após adrenalectomia bilateral, que requer substituição da atividade glicocorticoide e mineralocorticoide.

**Insuficiência adrenocortical relativa:** na insuficiência adrenocortical relativa, que pode ocorrer após a cessação da terapia prolongada com doses supressivas de hormônios adrenocorticais, a secreção mineralocorticoide pode estar inalterada. A substituição por hormônio que atue predominantemente como glicocorticoide pode ser suficiente para restabelecer a função adrenocortical. Quando é imperativo instituir-se imediata proteção, fosfato dissódico de dexametasona injetável pode ser eficaz dentro de minutos após a aplicação e constituir medida capaz de salvar a vida.

**Proteção pré e pós-operatória:** pacientes submetidos à adrenalectomia bilateral ou hipofisectomia ou a qualquer outro procedimento cirúrgico, em que a reserva adrenocortical for duvidosa e no choque pós-operatório refratário à terapia convencional.

### **Tireoidite subaguda.**

**Choque:** fosfato dissódico de dexametasona injetável é recomendado para o tratamento auxiliar do choque, quando se necessitam altas doses (farmacológicas) de corticosteroides como, por exemplo, no choque grave de origem hemorrágica, traumática ou cirúrgica. O tratamento com fosfato dissódico de dexametasona injetável é auxiliar e não substituto das medidas específicas ou de apoio que o paciente possa requerer.

**Distúrbios reumáticos:** como terapia auxiliar na administração a curto prazo (durante episódio agudo ou exacerbação) em espondilose pós-traumática, sinovite da espondilose, artrite reumatoide, incluindo artrite reumatoide juvenil (casos selecionados podem requerer terapia de manutenção com baixas doses), bursite aguda e subaguda, epicondilite, tenossinovite aguda inespecífica, artrite gotosa aguda, artrite psoriática e espondilite anquilosante.

**Doença do colágeno:** durante exacerbação ou terapia de manutenção em casos selecionados de *lúpus* eritematoso disseminado [sistêmico] e cardite reumática aguda não especificada.

**Doenças dermatológicas:** pênfigo não especificado, eritema polimorfo grave (eritema multiforme), dermatite esfoliativa, dermatite herpetiforme bolhosa, dermatite seborreica grave não especificada, psoríase grave e micose fungoide.

**Estados alérgicos:** controle de afecções alérgicas graves ou incapacitantes, intratáveis com tentativas adequadas de tratamento convencional, asma brônquica, dermatite de contato não especificada, dermatite atópica não especificada, outras reações do soro, rinites alérgicas perenes ou sazonais, reações de hipersensibilidade a drogas, reações urticariformes por transfusão, edema da laringe não infeccioso agudo e choque anafilático não especificado (epinefrina é o medicamento de primeira escolha).

**Oftalmopatias:** graves processos alérgicos e inflamatórios, agudos e crônicos envolvendo os olhos e seus anexos, tais como: conjuntivite alérgica, ceratite não especificada, úlceras de córnea marginais alérgicas, herpes zoster oftálmico, irite e iridociclite não especificada, coriorretinite, uveíte posterior e coroidite difusas, neurite óptica, oftalmia simpática e inflamação do segmento anterior do olho.

**Doenças gastrintestinais:** para apoiar o tratamento durante o período crítico da doença em colite ulcerativa (terapia sistêmica) e doença de Crohn [enterite regional] (terapia sistêmica).

**Doenças respiratórias:** sarcoidose não especificada do pulmão sintomática, eosinofilia pulmonar, não classificada em outra parte (síndrome de Loeffler) não controlável por outros meios, beriliose, tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada, quando simultaneamente acompanhada de quimioterapia antituberculosa adequada e pneumonite devida a alimento ou vômito.

**Distúrbios hematológicos:** anemia hemolítica adquirida autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática em adultos (administração somente intravenosa; é contraindicada a via intramuscular), trombocitopenia secundária em adultos, aplasia pura da série vermelha, adquirida [eritroblastopenia] (anemia por deficiência de hemácias) e anemia hipoplástica constitucional (eritroide).

**Doenças neoplásicas:** no tratamento paliativo de distúrbios do metabolismo do cálcio associada ao câncer, leucemias e linfomas do adulto e leucemia aguda da infância.

**Estados edematosos:** para induzir diurese ou remissão da proteinúria na síndrome nefrótica sem uremia, do tipo idiopático ou devido ao *lúpus* eritematoso.

**Edema cerebral:** fosfato dissódico de dexametasona injetável pode ser usado para tratar pacientes com edema cerebral de várias causas: a) associado com tumores cerebrais primários ou metastáticos, b) associado com neurocirurgia, c) associado com lesão craniana ou pseudotumor cerebral, d) associado com acidente vascular cerebral ("ictus" cerebral), exceto hemorragia intracerebral. Também pode ser utilizado no pré-operatório de pacientes com hipertensão intracraniana secundária a tumores cerebrais ou como medida paliativa em pacientes com neoplasias cerebrais inoperáveis ou recidivantes. O uso de fosfato dissódico de dexametasona injetável no edema cerebral não constitui substituto de cuidadosa avaliação neurológica e tratamento definitivo, tal como neurocirurgia ou outros tratamentos específicos.

**Várias:** meningite tuberculosa com bloqueio subaracnoide ou bloqueio iminente, quando simultaneamente acompanhado por adequada quimioterapia antituberculosa, triquinose com comprometimento neurológico ou miocárdico.

### **Prova Diagnóstica da Hiperfunção Adrenocortical**

**A. Síndrome da angústia respiratório do recém-nascido: profilaxia pré-natal.** O uso de fosfato dissódico de dexametasona injetável em mães com alto risco de parto prematuro mostrou reduzir a incidência da síndrome da angústia respiratória do recém-nascido.

**B. Por injeção intra-articular ou nos tecidos moles:** como terapia auxiliar para administração a curto prazo (para apoio do paciente durante episódio agudo ou exacerbação) em sinovite da osteoartrite, artrite reumatoide não especificada, bursite aguda e subaguda, artrite gotosa aguda, epicondilite, tenossinovite aguda inespecífica, osteoartrite pós-traumática.

**C. Por injeção intralesional:** cicatriz queloides, lesões inflamatórias localizadas hipertróficas, infiltradas de líquen plano, psoríase vulgar em placas, granuloma anular e líquen simples crônico (neurodermatite),

*lúpus eritematoso discoide, Necrobiosis lipoidica diabetorum*, alopecia areata. Pode também ser útil em tumores císticos de aponeurose ou tendão (gânglios).

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em um estudo duplo cego foram randomizadas 123 crianças com suspeita de artrite bacteriana hematogena que receberam dexametasona ou soro por 4 dias. A terapia principal do agente etiológico com antibiótico foi adaptada de acordo com a idade e patógeno estabelecido. Das 123 crianças participantes, 61 foram designadas no grupo da dexametasona e 62 no grupo placebo. Concluiu-se que um período curto de dexametasona reduziu a disfunção residual e encurtou significativamente a duração dos sintomas nas crianças com comprovada artrite séptica hematogena. Estes resultados sugerem que com 4 dias de uso de dexametasona em baixas doses administradas precocemente, beneficia crianças com artrite séptica hematogena.

Em um estudo retrospectivo analítico o curso puerperal de 43 mulheres com síndrome HELLP pós-parto (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia) que foram tratadas com dexametasona, foram comparados com aqueles de 237 pacientes similares que não receberam corticosteroides. A dexametasona 10 mg por via intravenosa a cada 12 horas foi administrada até que a remissão da doença foi observada nos pacientes tratados, momento em que até duas doses adicionais de 5 mg por via intravenosa, foi administrada em intervalos de 12 horas. Concluiu-se que pacientes que receberam a dexametasona na síndrome HELLP pós-parto, tiveram um menor curso da doença, recuperação mais rápida, menor morbidade e menor necessidade de outra terapia intervencionista, quando comparado a pacientes com síndrome HELLP que não receberam a dexametasona.

Odio Carla M., et al. Double blind, randomized, placebo-controlled study of dexamethasone therapy for hematogenous septic arthritis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22:883-8.

Martin J.N., et al. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1997;177:1011-7

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Propriedades farmacodinâmicas**

O fosfato dissódico de dexametasona injetável é um corticosteroide potente, altamente eficaz e versátil, que por ser uma verdadeira solução, pode ser administrado pela via intravenosa, intramuscular, intra-articular ou intrabursal. É um dos mais ativos glicocorticoides, sendo aproximadamente 25 a 30 vezes mais potente do que a hidrocortisona. Em doses anti-inflamatórias equipotentes a dexametasona é quase completamente isenta da propriedade retentora de sódio da hidrocortisona e dos seus derivados intimamente relacionados a ela.

### **Propriedades farmacocinéticas**

O volume de distribuição da dexametasona é de 2 L/Kg. O metabolismo da dexametasona ocorre, em certa extensão no fígado. A excreção ocorre em larga extensão nos rins e em menor extensão, na bile. A meia-vida de eliminação é de 1,88 a 2,23 horas. O tempo médio estimado para início da ação terapêutica, em casos de reações alérgicas com a injeção intramuscular de fosfato dissódico de dexametasona injetável é de 8 a 24 horas.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O fosfato dissódico de dexametasona injetável é contraindicado em infecções fúngicas sistêmicas (vide “Precauções e Advertências: anfotericina B”). Hipersensibilidade a sulfitos ou qualquer outro componente desta medicação. Administração de vacina de vírus vivo (vide “Advertências e Precauções”).

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

O fosfato dissódico de dexametasona contém bissulfito de sódio, um sulfito que pode provocar reações alérgicas, inclusive sintomas de anafilaxia e episódios asmáticos com risco de vida ou menos severos em alguns indivíduos suscetíveis. A prevalência global de sensibilidade a sulfito na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade a sulfito é encontrada mais frequentemente em indivíduos asmáticos que nos não asmáticos.

Os corticosteroides podem exacerbar as infecções fúngicas sistêmicas e portanto, não devem ser usados na presença de tais infecções, a menos que sejam necessários para o controle de reações medicamentosas

devido à anfotericina B. Além disso, foram reportados casos nos quais o uso concomitante de anfotericina B e hidrocortisona foi seguido de hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva. Relatos da literatura sugerem uma aparente associação entre o uso de corticosteroides e ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo após infarto recente do miocárdio; portanto, terapêutica com corticosteroides deve ser utilizada com muita cautela nestes pacientes.

Doses médias e altas de hidrocortisona ou cortisona podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sal e água e maior excreção de potássio. Tais efeitos são menos prováveis com os derivados sintéticos, salvo quando se utilizam altas doses. Pode ser necessária a restrição dietética de sal e suplementação de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.

Insuficiência adrenocortical secundária induzida por drogas pode resultar da retirada muito rápida de corticosteroide e pode ser minimizada pela redução posológica gradual. Este tipo de insuficiência relativa pode persistir por meses após o cessação do tratamento. Por isso, em qualquer situação de estresse que ocorra durante esse período, deve-se reinstaurar a terapia corticosteroide ou aumentar a posologia em uso.

Dada a possibilidade de prejudicar a secreção mineralocorticoide, deve-se administrar conjuntamente sal e/ou mineralocorticoide. Após terapia prolongada, a retirada dos corticosteroides pode resultar em sintomas de síndrome da retirada de corticosteroides, compreendendo febre, mialgia, artralgia e mal-estar. Isso pode ocorrer mesmo em pacientes sem sinais de insuficiência suprarrenal. Devido à ocorrência de raros casos de reações anafilactoides em pacientes sob tratamento corticosteroide por via parenteral, deve-se tomar medidas de precaução apropriadas antes da administração, especialmente quando o paciente tem antecedentes de alergia a qualquer medicamento. A administração de vacinas com vírus vivos é contraindicada em indivíduos recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides. Se forem administradas vacinas com vírus ou bactérias inativadas em indivíduos recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides, a resposta esperada de anticorpos séricos pode não ser obtida. Entretanto, pode ser feito procedimento de imunização em pacientes que estejam recebendo corticosteroides como terapia de substituição, como por exemplo, na doença de Addison.

O uso de fosfato dissódico de dexametasona injetável em altas dosagens ou por tempo prolongado pode causar imunossupressão semelhante a outros corticosteroides.

O uso de fosfato dissódico de dexametasona injetável na tuberculose ativa deve restringir-se aos casos de doença fulminante ou disseminada, em que se usa o corticosteroide para o controle da doença, em conjunção com o tratamento antituberculoso adequado. Se houver indicação de corticosteroides em pacientes com tuberculose latente ou reação à tuberculina, torna-se mais estreita observação, dada a possibilidade de ocorrer reativação da moléstia. Durante tratamento prolongado com corticosteroide, esses pacientes devem receber quimioprofilaxia. Os esteroides devem ser utilizados com cautela na colite ulcerativa inespecífica, se houver probabilidade de iminente perfuração, abscessos ou outras infecções piogênicas, diverticulite, anastomose intestinal recente, úlcera péptica ativa ou latente, insuficiência renal, hipertensão, osteoporose e *miastenia gravis*. Sinais de irritação peritoneal, após perfuração gastrointestinal, em pacientes recebendo grandes doses de corticosteroides, podem ser mínimos ou ausentes. Tem sido relatada embolia gordurosa como possível complicação do hipercortisonismo. Nos pacientes com hipotireoidismo e nos cirróticos há maior efeito dos corticosteroides. Em alguns pacientes os esteroides podem aumentar ou diminuir a motilidade e o número de espermatozoides. Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem aparecer durante o seu uso. Na malária cerebral, o uso de corticosteroides está associado com prolongamento do coma e a maior incidência de pneumonia e hemorragia gastrointestinal. Os corticosteroides podem ativar amebíase latente ou estrogiloidíase ou exacerbar a moléstia ativa. Portanto, é recomendado excluir a amebíase latente ou ativa e a estrogiloidíase antes de iniciar a terapia com corticosteroide em qualquer paciente sob o risco ou com sintomas sugestivos dessas condições.

O uso prolongado dos corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível lesão do nervo óptico e estimular o desenvolvimento de infecções oculares secundárias devidas a fungos ou vírus. Os corticosteroides devem ser usados com cuidado em pacientes com herpes simples oftálmico devido à possibilidade de perfuração corneana.

As crianças de qualquer idade, em tratamento prolongado com corticosteroides, devem ser cuidadosamente observadas quanto ao seu crescimento e desenvolvimento. A injeção intra-articular de corticosteroide pode produzir efeitos sistêmicos e locais. Pronunciado aumento da dor acompanhado de tumefação local, maior restrição do movimento articular, febre e mal-estar são sugestivos de artrite séptica. Se ocorrer esta complicação e confirmar-se o diagnóstico de Sepsis, deve-se instituir terapia antimicrobiana adequada. Deve-se evitar a injeção local de esteroide em área infectada. É necessário o exame adequado de qualquer líquido presente na articulação, a fim de se excluir processos sépticos. Frequentes injeções intra-articulares podem resultar em dano para os tecidos articulares. Os corticosteroides não devem ser injetados em articulações instáveis. Os pacientes devem ser energicamente

advertidos sobre a importância de não usarem demasiadamente as articulações sintomaticamente beneficiadas enquanto o processo inflamatório permanecer ativo.

#### **Gravidez e lactação**

**Categoria de risco na gravidez: C.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Pelo fato de não se terem realizados estudos de reprodução humana com corticosteroides, o uso destas substâncias na gravidez ou na mulher em idade fértil requer que os benefícios previstos sejam confrontados com os possíveis riscos para a mãe e o embrião ou feto. Crianças nascidas de mães que receberam durante a gravidez doses substanciais de corticosteroides devem ser cuidadosamente observadas quanto a sinais de hipoadrenalismo. Os corticosteroides aparecem no leite materno e podem inibir o crescimento, interferir na produção endógena de corticosteroides ou causar outros efeitos indesejáveis. Mães que tomam doses farmacológicas de corticosteroides devem ser advertidas no sentido de não amamentarem.

**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.**

**Este medicamento pode causar *doping*.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS RELACIONADAS À DEXAMETASONA:**

#### **Interação Medicamento-Medicamento:**

##### **- Gravidade maior:**

**Efeito da interação:** redução da eficácia antitumor.

**Medicamento:** aldesleucina.

**Efeito da interação:** redução do limiar de convulsão.

**Medicamento:** bupropiona.

**Efeito da interação:** redução das concentrações plasmáticas do outro medicamento.

**Medicamento:** darunavir, desatinibe, etavirina, fosamprenavir, imatinibe, ixabelpilone, lapatinibe, nilotinibe, praziquantel, quetiapina, romidepsina, sunitinibe, tensirolimo.

**Efeito da interação:** aumento do risco de infecção pelo microrganismo da vacina.

**Medicamento:** vacina de rotavírus vivo.

**Efeito da interação:** aumento do risco de desenvolver necrólise epidermoide bolhosa.

**Medicamento:** talidomida.

##### **- Gravidade moderada:**

**Efeito da interação:** aumento do risco de sangramento e/ou redução do efeito do outro medicamento.

**Medicamento:** acenocumarol, dicumarol, femprocumona, fluindiona, varfarina.

**Efeito da interação:** aumento do risco de ruptura de tendão.

**Medicamento:** alatrofloxacino, balofloxacino, cinoxacino, ciprofloxacino, clinafloxacino, enoxacino, esparfloxacino, fleroxacino, flumequina, gemifloxacino, grepafloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, mesilato de trovafloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, pefloxacino, prulifloxacino, rosoxacino, rufloxacino, temafloxacino, tosufloxacino.

**Efeito da interação:** redução do efeito do outro medicamento, fraqueza muscular e miopatia prolongada.

**Medicamento:** alcurônio, atracúrio, cisatracúrio, doxacúrio, galamina, hexafluorônio, metocurine, mivacúrio, pancurônio, pipecurônio, rocurônio, tubecurarina, vecurônio.

**Efeito da interação:** redução da eficácia da dexametasona.

**Medicamento:** aminoglutetimida, carbamazepina, equinácea, fenitoína, fosfenitoína, *Ma-Huang*, primidona, rifampicina, rifapentina.

**Efeito da interação:** prolongamento do efeito da dexametasona.

**Medicamento:** acetato de medroxiprogesterona, cipionato de estradiol, desogestrel, diacetato de etinodiol, dienogeste, drospirenona, etinilestradiol, etonogestrel, levonorgestrel, mestranol, norelgestromina, noretindrona, norgestimato, norgestrel, valerato de estradiol, *Saiboku-To*.

**Efeito da interação:** aumento do risco de hipocalemia.

**Medicamento:** anfotericina B lipossomal.

**Efeito da interação:** redução das concentrações plasmáticas do outro medicamento.

**Medicamento:** amprenavir, caspofungina, indinavir, mifepristona, sorafenibe.

**Efeito da interação:** resposta imunológica inadequada.

**Medicamento:** vacina adsorvida de antrax, vacina do bacilo vivo de *Calmette & Guerin*, vacina adsorvida do toxoide diftérico, vacina de *Haemophilus B*, vacina inativada de hepatite A, vacina do vírus da Influenza, vacina da doença de *Lyme* (OspA recombinante), vacina de vírus vivo da sarampo, vacina meningocócica, vacina de vírus vivo da caxumba, vacina da coqueluche, vacina conjugada difteria e pneumocócica, vacina pneumocócica polivalente, vacina do vírus vivo da poliomielite, vacina da raiva, vacina do vírus vivo da rubéola, vacina da varíola, toxoide tetânico, vacina tifoide, vacina do vírus da varicela, vacina do vírus da febre amarela.

**Efeito da interação:** aumento da exposição sistêmica à dexametasona.

**Medicamento:** aprepitanto, fosaprepitanto.

**Efeito da interação:** aumento do risco de ulceração gastrointestinal e concentrações séricas de aspirina subterapêuticas.

**Medicamento:** aspirina.

**Efeito da interação:** redução da eficácia do outro medicamento.

**Medicamento:** delavirdina, everolimo, mifepristona, saquinavir, tretinoína.

**Efeito da interação:** aumento do risco de linfocitopenia e/ou hiperglicemia.

**Medicamento:** irinotecano.

**Efeito da interação:** aumento da concentração plasmática da dexametasona e aumento do risco de seus efeitos adversos (miopatia, intolerância à glicose, Síndrome de *Cushing*).

**Medicamento:** itraconazol, licorice, ritonavir.

**Efeito da interação:** aumento dos efeitos mieloproliferáticos do sargramostim.

**Medicamento:** sargramostim.

**- Gravidade menor:**

**Efeito da interação:** aumento do risco de eventos adversos do albendazol.

**Medicamento:** albendazol.

**Efeito da interação:** redução da reatividade à tuberculina.

**Medicamento:** tuberculina.

**Interação Medicamento-Exame Laboratorial:**

**- Gravidade menor:**

**Efeito da interação:** falso aumento dos níveis séricos de digoxina

**Exames Laboratorial:** dosagem sérica de digoxina.

**Efeito da interação:** redução da retenção de  $I^{131}$  e da concentração de iodeto ligado à proteína.

**Exames Laboratorial:** cintilografia tireoidiana diagnóstica e de controle para tireoidites.

**Efeito da interação:** resultado falso-negativo.

**Exames Laboratorial:** teste de nitrotetrazólio azul, testes dermatológicos.

A literatura cita ainda as seguintes interações, apesar de não possuírem significância clínica relatada:

-o ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela em conjunto com corticosteroides em hipoprotrombinemia.

-fenitoína, fenobarbital, efedrina e rifampicina podem acentuar a depuração metabólica dos corticosteroides, resultando em níveis sanguíneos diminuídos e atividade fisiológica diminuída, requerendo portanto, ajuste na posologia de corticosteroide.

-em pacientes que simultaneamente recebem corticosteroides e anticoagulantes cumarínicos, deve-se verificar frequentemente o tempo de protrombina, pois há referências ao fato de os corticosteroides alterarem a resposta a estes anticoagulantes. Quando os corticosteroides são ministrados simultaneamente com diuréticos depletos de potássio, os pacientes devem ser estreitamente observados quanto ao desenvolvimento de hipocalemia.

-pela ação hiperglicemiante do fosfato dissódico de dexametasona injetável, o uso com hipoglicemiantes orais e insulina necessita ajuste da dose de uma ou ambas as drogas.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

O fosfato dissódico de dexametasona deve ser armazenado na sua embalagem original, devendo ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**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.**

**Após diluição, a solução é estável por 24 horas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).**

O fosfato dissódico de dexametasona apresenta-se na forma de solução injetável, estéril, límpida, incolor. Após diluição, a solução apresenta-se límpida e incolor

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O fosfato dissódico de dexametasona injetável é apresentado nas seguintes concentrações: fosfato dissódico de dexametasona injetável 4 mg - cada mL contém 4,37 mg de fosfato de dexametasona; fosfato dissódico de dexametasona injetável 2 mg - cada mL contém 219 mg de fosfato de dexametasona..Estes produtos, como muitas outras preparações contendo esteroides, são sensíveis ao calor. Portanto, quando se deseja esterilizar externamente a ampola, não se deve autoclavá-la. Proteger contra o congelamento. Esta preparação pode ser retirada diretamente da ampola para aplicação, sem necessidade de mistura ou diluição. Ou se preferido, pode ser adicionada a solução fisiológica ou glicosada, sem perda de potência, e administrado gota a gota por via intravenosa. Soluções utilizadas para administração intravenosa, ou diluição posterior deste produto, não devem conter preservativos quando usadas no neonato, especialmente na criança prematura. Quando fosfato dissódico de dexametasona injetável é adicionado à solução de infusão intravenosa, a mistura deve ser utilizada dentro de 24 horas, pois soluções de infusão não contém conservantes. Devem observar-se as técnicas de assepsia usualmente indicadas para injeções.

A segurança e eficácia de fosfato dissódico de dexametasona injetável somente é garantida na administração pelas vias INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR, INTRA-ARTICULAR, INTRALESIONAL OU NOS TECIDOS MOLES.

**INJEÇÃO INTRAVENOSA E INTRAMUSCULAR** - a posologia inicial de fosfato dissódico de dexametasona injetável usualmente utilizada pode variar de 0,5 a 20 mg por dia, dependendo da doença específica a ser tratada. Geralmente, a faixa posológica parenteral é um terço ou a metade da dose oral, dada a cada 12 horas. Entretanto, em certas situações agudas, desesperadoras, com risco de vida, foram administradas doses maiores do que as recomendadas. Nestas circunstâncias, deve-se ter em mente que a absorção é mais lenta pela via intramuscular.

**DEVE SER RESSALTADO QUE AS EXIGÊNCIAS POSOLÓGICAS SÃO VARIÁVEIS E DEVEM SER INDIVIDUALIZADAS COM BASE NA DOENÇA A SER TRATADA E NA RESPOSTA DO PACIENTE.**

Se o uso do medicamento tiver que ser suspenso depois de administrado durante alguns dias, recomenda-se fazê-lo gradual e não subitamente. Em emergências, a dose usual de fosfato dissódico de dexametasona injetável para injeção intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) é de 1 a 5 mL (4 a 20 mg): no choque deve ser utilizada apenas a via IV. Esta dose pode ser repetida até observar-se resposta adequada. Após melhora inicial, doses únicas de 0,5 a 1,0 mL (2 a 4 mg) devem ser repetidas segundo as necessidades. A posologia total diária geralmente não precisa exceder 20 mL (80 mg), ainda que se trate de afecção grave. Quando se deseja efeito máximo e constante, a posologia deve ser repetida com intervalos de três a quatro horas, ou mantidas gota a gota por via IV lenta. As injeções intravenosas e intramusculares são aconselhadas nas doenças agudas. Uma vez superada a fase aguda, e tão logo seja possível, substitui-se as injeções pela terapia esteroide por via oral.

**Choque** (de origem hemorrágica, traumática ou cirúrgica): a dose usual é de 2 a 6 mg/kg de peso corpóreo, dada de uma só vez, em injeção intravenosa. Pode ser repetida após 2 a 6 horas, se o choque persistir. Como alternativa administram-se de uma só vez 2 a 6 mg/kg de peso corpóreo de fosfato dissódico de dexametasona injetável em injeção intravenosa, seguida imediatamente pela mesma dose

em gotejamento intravenoso. A terapia com fosfato dissódico de dexametasona injetável é auxiliar e não substituta da terapia convencional (vide “precauções e advertências”).

A administração de terapia corticosteroide em altas doses deve ser continuada apenas até que a condição do paciente tenha se estabilizado, o que usualmente não vai além de 48 a 72 horas.

**Edema cerebral:** associado com tumor cerebral primário ou metastático, neurocirurgia, trauma craniano, pseudotumor cerebral ou no pré-operatório de pacientes com aumento da pressão intracraniana secundária a tumor cerebral: inicialmente 10 mg (2,5 mL) de fosfato dissódico de dexametasona injetável pela via intravenosa, seguidos de 4 mg (1 mL) pela via intramuscular a cada 6 horas, até cederem os sintomas do edema cerebral. Usualmente, nota-se a resposta dentro de 12 a 24 horas; após 2 a 4 dias pode-se reduzir gradualmente a posologia até cessar a administração no período de 5 a 7 dias. Altas doses de fosfato dissódico de dexametasona injetável são recomendadas para iniciar terapia intensiva a curto prazo do edema cerebral agudo, com risco de vida. Após o esquema posológico "de ataque" do primeiro dia de tratamento, a posologia é reduzida gradualmente durante o período de 7-10 dias, e a seguir, reduzida a zero nos próximos 7-10 dias. Quando se requer terapia de manutenção, deve-se passar para fosfato dissódico de dexametasona oral, tão logo seja possível.

Sugestão de esquema posológico em altas doses no edema cerebral (vide Quadro abaixo).

***Esquema de altas doses proposto para edema cerebral***

	<b>Adultos</b>	<b>Crianças (35kg ou mais)</b>	<b>Crianças (menos de 35kg)</b>
<b>Dose inicial</b>	<b>50 mg IV</b>	<b>25 mg IV</b>	<b>20 mg IV</b>
<b>1º dia</b>	8 mg IV a cada 2 horas	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 3 horas
<b>2º dia</b>	8 mg IV a cada 2 horas	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 3 horas
<b>3º dia</b>	8 mg IV a cada 2 horas	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 3 horas
<b>4º dia</b>	4 mg IV a cada 2 horas	4 mg IV a cada 4 horas	4 mg IV cada 6 horas
<b>5º – 8º dia</b>	4 mg IV a cada 4 horas	4 mg IV a cada 6 horas	2 mg IV cada 6 horas
<b>após este período</b>	Reduzir 4 mg diariamente	Reduzir 2 mg diariamente	Reduzir 1 mg diariamente

No controle paliativo de pacientes com tumores cerebrais recidivantes ou inoperáveis: o tratamento de manutenção deve ser individualizado com fosfato dissódico de dexametasona injetável, fosfato dissódico de dexametasona comprimidos ou fosfato dissódico de dexametasona elixir. A posologia de 2 mg, 2 a 3 vezes por dia, pode ser eficaz.

**Associado com acidente vascular cerebral agudo** (excluindo hemorragia intracerebral): inicialmente 10 mg (2,5 mL) de fosfato dissódico de dexametasona injetável pela via intravenosa, seguidos de 4 mg pela via intramuscular a cada 6 horas, durante 10 dias. Nos 7 dias subsequentes, as doses devem ser gradualmente ajustadas até chegar a zero. Deve-se utilizar a menor posologia necessária para o edema cerebral.

**TERAPIA COMBINADA:** nos distúrbios alérgicos agudos autolimitados ou nos surtos agudos dos distúrbios alérgicos crônicos (por exemplo: rinites alérgicas agudas, acessos de asma brônquica alérgica sazonal, urticária medicamentosa e dermatose de contato), sugere-se o seguinte esquema posológico combinando as terapias parenteral e oral:

**1º dia:** injeção intramuscular de 1 ou 2 mL (4 ou 8 mg) de fosfato dissódico de dexametasona injetável. Posologia total diária: 4 ou 8 mg.

**2º dia:** 2 comprimidos de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 4 comprimidos.

**3º dia:** 2 comprimidos de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 4 comprimidos.

**4º dia:** 1 comprimido de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 2 comprimidos.

**5º dia:** 1 comprimido de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, duas vezes por dia. Posologia total diária: 2 comprimidos.

**6º dia:** 1 comprimido de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, por dia. Posologia total diária: 1 comprimido.

**7º dia:** 1 comprimido de 0,5 mg de fosfato dissódico de dexametasona, por dia. Posologia total diária: 1 comprimido.

**8º dia:** exame clínico de controle.

**Injeções intra-articulares, intralesionais e nos tecidos moles:** as injeções intra- articulares, intralesionais e nos tecidos moles geralmente são utilizadas quando as articulações ou áreas afetadas limitam-se a um ou dois locais.

Eis algumas das doses únicas usuais:

Local da injeção	Volume da injeção (mL)	Quantidade de fosfato dissódico de dexametasona (mg)
Grandes articulações (ex.joelho)	0,5 a 1	2 a 4
Pequenas articulações (ex. interfalangeanas, temporomandibular)	0,2 a 0,25	0,8 a 1
Bolsas sinoviais	0,5 a 0,75	2 a 3
Bainhas tendinosas	0,1 a 0,25	0,4 a 1
Infiltração nos tecidos	0,5 a 1,5	2 a 6
Glânglios (cistos)	0,25 a 0,5	1 a 2

A frequência da injeção varia desde uma vez, cada 3 a 5 dias, até uma vez, cada 2 a 3 semanas, dependendo da resposta ao tratamento.

**Síndrome da angústia respiratória do recém-nascido:** profilaxia pré-natal.

A posologia recomendada de fosfato dissódico de dexametasona injetável é de 5 mg (1,25 mL), administrado por via intramuscular na mãe cada 12 horas até o total de quatro doses. A administração deve ser iniciada de preferência entre 24 horas a sete dias antes da data estimada do parto.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações abaixo são descritas na literatura, mas sem dados da frequência de ocorrência:

**Distúrbios hidroeletrólíticos:** Retenção de sódio, retenção de líquido, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, perda de potássio, alcalose hipocalêmica, hipertensão.

**Musculoesqueléticos:** Fraqueza muscular, miopatia esteroide, perda de massa muscular, osteoporose, fraturas por compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças femorais e umerais, fratura patológica dos ossos longos, ruptura de tendão.

**Gaстрintestinais:** úlcera péptica com eventual perfuração e hemorragia, perfuração de intestino grosso e delgado, particularmente em pacientes com doença intestinal inflamatória, pancreatite, distensão abdominal e esofagite ulcerativa.

**Dermatológicos:** Retardo na cicatrização de feridas, adelgaçamento e fragilidade da pele, petéquias e equimoses, eritema, hipersudorese, pode suprimir as reações aos testes cutâneos, ardor ou formigamento, mormente na área perineal (após injeção intravenosa), outras reações cutâneas, tais como dermatite alérgica, urticária, edema angioneurótico.

**Neurológicos:** Convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral), geralmente após tratamento, vertigem, cefaleia, distúrbios psíquicos.

**Endócrinos:** Irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado cushingoide, supressão do crescimento da criança, ausência da resposta secundária adrenocortical e hipofisária, particularmente por ocasião de situação estressante, como nos traumas, na cirurgia ou nas enfermidades, diminuição da tolerância aos carboidratos, manifestação do diabete melito latente, aumento das necessidades de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais em diabéticos e hirsutismo.

**Oftálmicos:** Catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma, exoftalmo.

**Metabólicos:** Balanço nitrogenado negativo devido ao catabolismo protéico.

**Cardiovasculares:** Ruptura do miocárdio após infarto recente do miocárdio, cardiomiopatia hipertrófica em crianças nascidas abaixo do peso (ver “Advertências e Precauções”).

**Outros:** reações anafilactoides ou de hipersensibilidade, tromboembolia, ganho de peso, aumento de apetite, náusea, mal-estar, soluços. As seguintes reações adversas adicionais são relacionadas com o tratamento corticoesteroide parenteral: raros casos de cegueira associados com tratamento intralesional na região da face e da cabeça, hiperpigmentação ou hipopigmentação, atrofia subcutânea e cutânea, abscesso estéril, fogocho após injeção (em seguida ao uso intra-articular), artropatia do tipo charcot.

Durante a experiência pós-comercialização com o fosfato dissódico de dexametasona injetável, foram observadas as seguintes reações adversas com incidência muito rara (<1/10.000): edema no local de aplicação, dor no local de aplicação, edema facial, edema periorbitário, irritação nos olhos, edema, erupção eritematosa, alteração da visão, palpitações, sonolência, tremor, pânico, depressão ardor anal, dor ou ardor vaginal, sensação de frio, sensação de ardor, palidez e vômito.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

São raros os relatos de toxicidade aguda e/ou morte por superdose de glicocorticoides. Para a eventualidade de ocorrer superdose não há antídoto específico, o tratamento é de suporte e sintomático. A DL 50 oral de dexametasona em camundongos fêmeas foi de 6,5 g/kg. A DL 50 intravenosa de fosfato dissódico de dexametasona em camundongos fêmeas foi de 794 mg/kg.

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

**DIZERES LEGAIS**

MS 1.0387.0047

Farm. Resp.: Cristal Mel Guerra e Silva

CRF-MG nº 26.287

Registrado e fabricado por:

Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda

R. Dr. Irineu Marcellini, 303-Ribeirão das Neves – M.G

CNPJ: 17.174.657/0001-78

**Indústria Brasileira**



SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR: 0800-7045144

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Anexo B**  
**Histórico de Alteração para a Bula**

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/08/2016	2188808/16-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Inclusão inicial de texto de bula em conformidade com a RDC 60/2012	VP/VPS	Todas
05/11/2018	1058157/18-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	—	—	—	—	Harmonização de Texto de Bula em conformidade com a Bula do Medicamento Referência publicada no Bulário Eletrônico em 21/08/2018 sob expediente nº 0825062/18-6	VP/VPS	Todas
03/02/2021	0444938/21-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2021	0444938/21-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2021	1. Harmonização de Texto de Bula em conformidade com a Bula do Medicamento Referência, publicada no Bulário Eletrônico em 22/11/2019 sob expediente nº 3223727/19-8 2. Alteração no item 9. Reações Adversas	VP/VPS	2MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 1ML  4MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2,5ML

25/02/2021	0758147/21-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2021	0758147/21-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2021	Alteração em Dizeres Legais	VP/VPS	2MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 1ML  4MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2,5ML
07/04/2021	*Será gerado após peticionamento	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/04/2021	*Será gerado após peticionament o	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/04/2021	Alteração no item 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	2MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 1ML  4MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 2,5ML

**APPENDIX 4**  
**METHYLPREDNISOLONE PACKAGE INSERT REGISTERED IN ANVISA**

# **succinato sódico de metilprednisolona**

Blau Farmacêutica S.A.  
Pó para solução injetável  
125 mg e 500 mg

**MODELO DE BULA PROFISSIONAIS DE SAÚDE RDC 47/09**

**succinato sódico de metilprednisolona**  
**Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999**

**APRESENTAÇÕES**

Pó para solução injetável de 125 mg em embalagem contendo 1 ou 25 frascos-ampola + 1 ou 25 ampolas de diluente de 2 mL.  
Pó para solução injetável de 500 mg em embalagem contendo 1 ou 25 frascos-ampola + 1 ou 25 ampolas de diluente de 8 mL.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de 125 mg contém:

Succinato sódico de metilprednisolona (equivalente a 125 mg de metilprednisolona base) ..... 165,75 mg  
excipiente (fosfato de sódio dibásico).

Cada ampola de diluente contém:

excipientes (álcool benzílico e água para injetáveis) q.s.p. .... 2 mL

Cada frasco-ampola de 500 mg contém:

Succinato sódico de metilprednisolona (equivalente a 500 mg de metilprednisolona base) ..... 662,95 mg  
excipiente (fosfato de sódio dibásico).

Cada ampola de diluente contém:

excipientes (álcool benzílico e água para injetáveis) q.s.p. .... 8 mL

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

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

**I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Succinato sódico de metilprednisolona 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 em 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 Gastrointestinais**

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 Löeffler 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, sem uremia.

#### **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 Kasabch-Merritt.

#### **Referências**

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. Mith 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, Jestrinski 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, Vermprel 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 ondansetron 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 intravenosa (IV), 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 IV.

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 IV 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 IV e IM foi equivalente, apesar da maior quantidade de éster hemissuccinato alcançando a circulação geral após administração IV, 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 20 $\alpha$ -hidroximetilprednisolona e 20 $\beta$ -hidroximetilprednisolona. O metabolismo hepático ocorre primariamente via CYP3A4. (Para uma lista das interações medicamentosas baseadas no metabolismo mediado pela CYP3A4, vide 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 de Segurança Pré-Clínicos

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 glicorticoides 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 glicocorticoides relacionados, incluindo a budesonida, prednisolona e acetonido de triancinolona 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/m<sup>2</sup>.

**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 *Salmonella 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 1.000 µg/mL. Além disso, uma análise de dados publicados indica que a farnesilato de prednisolona (PNF), o qual a estrutura molecular é similar a metilprednisolona, não foi mutagênico com ou sem ativação metabólica em cepas de *Salmonella typhimurium* e *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 uma vez por dia 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 reduções do tamanho do órgão de conexão para copula, 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

Succinato sódico de metilprednisolona 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 microrganismos 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 organismo 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 saudáveis. 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 microrganismos vivos ou atenuados é contraindicada a pacientes recebendo doses imunossupressoras de corticosteroides. Vacinas de microrganismos 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 pré-existente, 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 (veja também informações sobre miopatia no subitem Efeitos musculoesqueléticos).

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 (vide item 9. Reações Adversas).

Há relatos de lipomatose epidural em pacientes que usam corticosteroides, normalmente com o uso de doses altas em 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 coriorretinopatia 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 podem reduzir a incidência de complicações no tratamento com corticosteroide.

Há relatos de arritmias cardíacas e/ou colapso circulatório e/ou parada cardíaca após administração intravenosa (IV) 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 Gastrointestinais**

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 gastrointestinais como perfuração, obstrução ou pancreatite. O uso conjunto com AINÉs pode aumentar o risco de desenvolvimento de úlceras gastrointestinais.

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 observada 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**

Cautela é necessária em pacientes com esclerose sistêmica porque uma incidência aumentada de crise renal esclerodérmica foi observada com corticosteroides, incluindo metilprednisolona.

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 em 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 (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos).

#### **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 em longo prazo durante a gravidez.

O álcool benzílico pode atravessar a placenta, vide item 5. Advertências e Precauções – Uso em Crianças.

#### **Categoria de risco na gravidez: C**

**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 6 $\beta$ -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 da 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 de medicamentos ou substâncias com a metilprednisolona**

<b>Classe do Fármaco ou Tipo - FÁRMACO ou SUBSTÂNCIA</b>	<b>Interação / Efeito</b>
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	Indutor 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 (vide subitem Efeitos musculoesqueléticos do 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 Esteroidais (AINEs) - altas doses de ácido acetilsalicílico	Não	1) Pode haver aumento da incidência de sangramento gastrointestinal 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 depletors de potássio		Quando os corticosteroides são administrados concomitantemente com agentes depletors de potássio (por ex., diuréticos), os pacientes devem ser cuidadosamente observados para o desenvolvimento de hipocalcemia. Há também um aumento do risco de hipocalcemia 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 intravenosa (IV). Fármacos fisicamente incompatíveis em solução com succinato sódico de metilprednisolona incluem, mas não são limitados a alopurinol sódico, cloridrato de doxapram, tigeiclina, cloridrato de diltiazem, gluconato de cálcio, brometo de vecurônio, brometo de rocurônio, besilato de cisatracúrio, glicopirrolato, propofol (vide subitem Incompatibilidades do item 8. Posologia e Modo de Usar, para informações adicionais).

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar este medicamento em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C e proteger da luz. Após a reconstituição, succinato sódico de metilprednisolona deverá ser utilizado imediatamente.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação.

**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.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### Características físicas e organolépticas:

Succinato sódico de metilprednisolona 125 mg e 500 mg: pó branco a quase branco, inodoro, higroscópico que quando reconstituído com o diluente forma uma solução límpida, incolor a levemente amarelada e isenta de partículas visíveis.

Diluente: solução injetável límpida incolor a levemente amarelada, com odor característico.

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Succinato sódico de metilprednisolona pode ser administrado por injeção ou infusão intravenosa (IV) ou por injeção intramuscular (IM). O método de primeira escolha para uso inicial em emergências é a injeção IV. Vide 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 succinato sódico de metilprednisolona**

Indicação	Dosagem
Terapia adjuvante em condições de risco à vida	Administrar 30 mg/kg IV 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 IV 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, IV, por 1 a 4 dias <b>ou</b>  1 g/mês, IV, por 6 meses
Lúpus eritematoso sistêmico não responsivo à terapia padrão (ou durante episódios de exacerbação)	Administrar como pulsoterapia IV 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, IV, por 3 dias

Esclerose múltipla não responsiva à terapia padrão (ou durante episódios de exacerbação)	Administrar como pulsoterapia IV 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, IV, 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 IV 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, IV, em dias alternados, por 4 dias ou  1 g/dia, IV, por 3, 5 ou 7 dias
Prevenção de náusea e vômito associados à quimioterapia para câncer	<b>Para quimioterapia leve a moderadamente emetogênica:</b> Administrar 250 mg IV 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.  <b>Para quimioterapia gravemente emetogênica:</b> Administrar 250 mg IV 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 IV, dependendo da condição clínica. Doses maiores podem ser necessárias para o controle em curto prazo de condições graves e agudas. Doses iniciais até 250 mg devem ser administradas IV por um período de pelo menos 5 minutos, enquanto doses maiores devem ser administradas por pelo menos 30 minutos. Doses subsequentes podem ser administradas IV ou IM em intervalos determinados pela condição clínica e resposta do paciente.

#### Compatibilidade e Estabilidade

A compatibilidade IV e a estabilidade das soluções isoladas de succinato sódico de metilprednisolona, ou associadas a outros fármacos em misturas IVs, 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 succinato sódico de metilprednisolona seja administrado separadamente de outros medicamentos sempre que possível, como push através de um equipo de medicamento IV, ou como uma solução IV (vide item 6. Interações Medicamentosas e subitem Reconstituição abaixo para informações adicionais).

#### Reconstituição

Para preparar as soluções para infusão IV, primeiro reconstituir succinato sódico de metilprednisolona conforme indicado. A terapia pode ser iniciada com a administração IV de succinato sódico de metilprednisolona 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

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

**Tabela 3. 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 Órgãos	Muito comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito rara < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis)
Infecções e Infestações						Infecção oportunista, infecção, peritonite#

<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>						Leucocitose
<b>Distúrbios do sistema imune</b>						Hipersensibilidade ao medicamento, reação anafilática, reação anafilactoide
<b>Distúrbios endócrinos</b>						Cushingoide, hipopituitarismo, Síndrome de abstinência de esteroide
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>						Acidose metabólica, retenção de sódio, retenção de fluidos, alcalose hipocalêmica, dislipidemia, prejuízo da tolerância à glicose, aumento da necessidade de insulina (ou de agentes hipoglicêmicos orais em diabéticos), lipomatose, aumento do apetite (que pode resultar em aumento de peso)
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>						Distúrbios afetivos (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.
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>						Lipomatose epidural, aumento da pressão intracraniana (com papiledema [hipertensão intracraniana benigna]), convulsão, amnésia, distúrbio cognitivo, tontura, cefaleia
<b>Distúrbios oculares</b>						Coriorretinopatia, catarata, glaucoma, exoftalmia
<b>Distúrbios do ouvido e labirinto</b>						Vertigem
<b>Distúrbios cardíacos</b>						Insuficiência cardíaca congestiva (em pacientes suscetíveis), arritmia
<b>Distúrbios vasculares</b>						Trombose, hipertensão, hipotensão
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>						Embolia pulmonar, soluços
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>						Úlcera péptica (com possível perfuração e hemorragia por úlcera péptica), perfuração intestinal, hemorragia gástrica, pancreatite, esofagite ulcerativa, esofagite, distensão abdominal, dor abdominal, diarreia, dispepsia, náusea
<b>Distúrbios hepatobiliar</b>						Hepatite†
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>						Angioedema, hirsutismo, petéquias, equimose, atrofia da pele, eritema, hiperidrose, estria na pele, rash, prurido, urticária, acne, hipopigmentação da pele
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>						Fraqueza muscular, mialgia, miopatia, atrofia muscular, osteoporose, osteonecrose, fratura patológica, artropatia neuropática, artralgia, retardo do crescimento
<b>Distúrbios do Sistema reprodutivo e da mama</b>						Menstruação irregular

<b>Condições gerais e no local de administração</b>						Dificuldade de cicatrização, edema periférico, fadiga, mal-estar, reação no local da injeção
<b>Exames laboratoriais</b>						Aumento da pressão intraocular, diminuição da tolerância a carboidrato, diminuição do potássio no sangue, aumento do cálcio na urina, aumento da alanina aminotransferase, aumento do aspartato aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento da ureia no sangue, supressão de reações em testes cutâneos*
<b>Lesões, intoxicações e complicações ligadas aos procedimentos</b>						Fratura por compressão de vértebras, ruptura de tendão

\* Não é um termo preferencial do MedDRA

† Hepatite tem sido relatada com administração IV (vide item 5. Advertências e Precauções)

# Peritonite pode ser o primeiro sinal ou sintoma apresentado de um distúrbio gastrointestinal como perfuração, obstrução ou pancreatite (vide item 5. Advertências e Precauções)

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, 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.**

#### II) DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito – CRF-SP n° 10.878

Reg. MS n° 1.1637.0157.

Registrado por:

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares Km 30,5 n° 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030 – Cotia – SP

Indústria Brasileira

[www.blau.com.br](http://www.blau.com.br)

Fabricado por:

**Blau Farmacêutica S.A.**

CNPJ 58.430.828/0013-01

Rua Adherbal Stresser, 84.

CEP 05566-000 – São Paulo – SP

Indústria Brasileira



**Venda sob prescrição médica.**

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/07/2019	-	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VP/VPS	Todas