

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metilprednisolon-BP 125 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Metilprednisolon-BP 250 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Metilprednisolon-BP 500 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Metilprednisolon-BP 1000 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanța activă a acestui medicament este metilprednisolonul. Acesta este prezentat sub formă de metilprednisolon succinat de sodiu.

Metilprednisolon-BP 125 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă:

1 flacon cu pulbere liofilizată conține metilprednisolon sodium succinat 165,7 mg, echivalent cu 125 mg metilprednisolon.

1 flacon cu solvent (2 ml) conține alcool benzilic 9 mg/ml, apă pentru injecții.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare flacon cu pulbere liofilizată conține sodiu 0,592 mmol (13,61 mg).

Fiecare flacon cu solvent (2 ml) pentru soluție injectabilă conține 18 mg alcool benzilic.

Metilprednisolon-BP 250 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă:

1 flacon cu pulbere liofilizată conține metilprednisolon sodium succinat 331,5 mg, echivalent cu 250 mg metilprednisolon.

1 fiolă cu solvent (4 ml) conține alcool benzilic 9 mg/ml, apă pentru injecții.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare flacon cu pulbere liofilizată conține sodiu 1,185 mmol (27,23 mg).

Fiecare fiolă cu solvent (4 ml) pentru soluție injectabilă conține 36 mg alcool benzilic.

Metilprednisolon-BP 500 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă:

1 flacon cu pulbere liofilizată conține metilprednisolon sodium succinat 663 mg, echivalent cu 500 mg metilprednisolon.

1 flacon cu solvent (7,8 ml) conține alcool benzilic 9 mg/ml, apă pentru injecții.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare flacon cu pulbere liofilizată conține sodiu 2,369 mmol (54,47 mg).

Fiecare flacon cu solvent (7,8 ml) pentru soluție injectabilă conține 70,2 mg alcool benzilic.

Metilprednisolon-BP 1000 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă:

1 flacon cu pulbere liofilizată conține metilprednisolon sodium succinat 1326 mg, echivalent cu 1000 mg metilprednisolon.

1 flacon cu solvent (15,6 ml) conține alcool benzilic 9 mg/ml, apă pentru injecții.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare flacon cu pulbere liofilizată conține sodiu 4,739 mmol (108,94 mg).

Fiecare flacon cu solvent (15,6 ml) pentru soluție injectabilă conține 140,4 mg alcool benzilic.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: pulbere liofilizată sau masă poroasă de culoare albă sau aproape albă.

Solvent: lichid incolor, transparent.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Glucocorticoizii trebuie considerați ca un tratament pur simptomatic, cu excepția anumitor afecțiuni endocrine, în care sunt administrați ca tratament de substituție.

Tratament antiinflamator

Afecțiuni reumatismale (Ca tratament adjuvant de scurtă durată a episoadelor acute sau exacerbărilor) în caz de:

- Osteoartrita post-traumatică
- sinovita în osteo-artrită
- artrita reumatoidă, inclusiv artrita reumatoidă juvenilă (unele cazuri pot necesita terapie de întreținere cu doze mici)
- bursita acută și subacută
- epicondilita
- tenosinovita nespecifică acută
- artrita gutoasă acută;
- artrita psoriazică
- spondilita anchilozantă

Colagenoze (boli ale complexelor imune)

În timpul exacerbărilor sau ca tratament de întreținere, în anumite cazuri de:

- lupus eritematos sistemic (și nefrită autoimună)
- cardită reumatismală acută
- dermatomiozită sistemică (polimiozită)
- poliarteriita nodoasă
- Sindromul Goodpasture

Afecțiuni dermatologice

- pemfigus;
- eritem multiform sever (sindrom Stevens-Johnson);
- dermatită exfoliativă;
- dermatită buloasă herpetiformă;
- dermatită seboreică gravă;
- psoriazis sever;
- mycosis fungoides;
- urticarie.

Afecțiuni alergice

Controlul stărilor alergice severe sau invalidante care nu răspund la medicația convențională adecvată în caz de:

- astm bronșic;

- dermatita de contact;
- dermatita atopică;
- boala serului;
- rinita alergică sezonieră sau perenă;
- alergii la medicamente;
- urticarie post-transfuzională;
- edem acut glotic, neinfecat (adrenalina este medicația de primă linie)

Afecțiuni oftalmologice

Tulburări oculare grave, acute și cronice de natură alergică și inflamatorie, cum ar fi:

- herpes zoster oftalmic
- irite, iridociclite
- corioretinite
- uveită posterioară difuză și coroidită
- nevrită optică
- oftalmie simpatică

Afecțiuni gastrointestinale

Pentru controlul afecțiunii în perioada critică, în caz de:

- colită ulceroasă (tratament sistemic);
- enterită regională (tratament sistemic).

Afecțiuni respiratorii

- sarcoidoză pulmonară;
- berilioză;
- tuberculoză pulmonară fulminantă sau diseminată (se asociază cu chimioterapie antituberculoasă adecvată);
- pneumonie eozinofilică idiopatică (sindrom Loeffler) care nu răspunde la alte tratamente;
- pneumonie de aspirație

Stări edematoase

Pentru a induce diureza sau remisiunea proteinuriei în sindromul nefrotic, fără uremie, de tip idiopatic sau consecutiv lupusului eritematos.

Tratament imunosupresiv

- Transplant de organe

Tratamentul afecțiunilor hematologice și oncologice

Afecțiuni hematologice

- anemia hemolitică dobândită (autoimună);
- purpura trombocitopenică idiopatică la adulți (numai administrare intravenoasă; administrarea intramusculară este contraindicată);
- trombocitopenia secundară la adulți;
- eritroblastopenia;
- anemia hipoplastică congenitală (eritroidă).

Afecțiuni oncologice

Ca tratament paliativ în:

- leucemii și limfoame la adulți
- leucemii acute la copii

Diverse

Afecțiuni neurologice

- edem cerebral determinat de tumori primare sau metastatice și/sau asociat cu terapia chirurgicală sau radioterapia.

- episoade acute de scleroză multiplă;
- Traumatisme acute ale măduvei spinării. Tratamentul trebuie să înceapă la mai puțin de opt ore după traumatism.
- Meningita tuberculoasă cu blocaj subarahnoidian prezent sau iminent (concomitent, se folosesc chimioterapice antituberculoase adecvate);
- Trichineloză cu afectare neurologică sau miocardică;
- Prevenirea grețurilor și vărsăturilor în urma tratamentului chimioterapeutic al cancerului.

Deregări endocrine

- insuficiență corticosuprarenală primară sau secundară
- insuficiență corticosuprarenală acută:

Pentru aceste indicații, va fi preferat hidrocortizonul sau cortizonul. În unele cazuri, se pot folosi analogi sintetici cu condiția asocierii cu un mineralocorticoid.

- Tratamentul stărilor de șoc: șoc din cauza insuficienței adrenocorticale sau șocul care nu răspunde la tratamentul convențional, în caz de insuficiență adrenocorticală dovedită sau suspectată (în general, hidrocortizonul este produsul la alegere. Dacă efectele mineralocorticoizilor sunt indezirabile, preferință se acordă metilprednisolonului).
- Preoperator și în caz de maladii grave sau traumatisme, la pacienții cu insuficiență corticosuprarenală cunoscută sau în caz de rezervă adrenocorticală incertă.
- hiperplazie congenitală a suprarenalei;
- tiroidita nesupurativă;
- hipercalcemie paraneoplazică.

4.2 Doze și mod de administrare

Dozare

Consultați tabelul de mai jos pentru dozele recomandate.

Tabelul 1: Dozele recomandate pentru metilprednisolon succinat de sodiu

Adjuvant în stări critice	Doza recomandată este de până la 30 mg/kg administrată intravenos pentru o perioadă de cel puțin 30 de minute. În mediu spitalicesc, această doză poate fi repetată la fiecare 4 până la 6 ore timp de 48 de ore în funcție de necesitatea clinică (vezi secțiunea „Atenționări speciale și precauții de utilizare”).
Puls-terapia în caz de exacerbare foarte severă și/sau eșec al terapiei convenționale utilizând anti-inflamatoare nesteroidiene, săruri de aur și penicilamina.	Dozele sugerate sunt: <i>Artrita reumatoidă</i> – 1 g intravenos pe zi, timp de 1, 2, 3 sau 4 zile sau – 1 g intravenos pe lună, timp de 6 luni. Deoarece corticosteroizii în doze mari pot provoca aritmie, acest tratament va fi efectuat doar în mediu spitalicesc dotat cu electrocardiograf și defibrilator. Acest tratament trebuie administrat pe o perioadă de cel puțin 30 de minute și poate fi repetat dacă nu apare ameliorare după o săptămână de tratament sau dacă starea pacientului o cere.
Prevenirea grețurilor și vărsăturilor în urma tratamentului chimioterapeutic al cancerului	Dozele sugerate sunt: – Chimioterapia cu efect emetic slab până la moderat: 250 mg intravenos în cel puțin 5 minute cu o oră înainte, la începutul și la sfârșitul chimioterapiei. O fenotiazină clorinată poate fi adăugată la prima doză pentru a spori efectul. – Chimioterapia cu efect emetic sever

	<p>250 mg intravenos în cel puțin 5 minute cu o doză adecvată de metoclopramidă sau butiofenonă cu o oră înainte de chimioterapie și 250 mg intravenos la începutul și sfârșitul chimioterapiei.</p>
Traumatism acut al măduvei spinării	<p>Tratamentul trebuie să înceapă la mai puțin de opt ore după traumatism.</p> <p><i>Pentru pacienții la care tratamentul este inițiat în termen de 3 ore de la traumatism:</i></p> <p>A se începe cu o injecție în bolus i/v, 30 mg de metilprednisolon / kg, timp de 15 minute, sub supraveghere medicală permanentă. După o pauză de 45 de minute, consecutiv administrării în bolus, se administrează perfuzie continuă cu 5,4 mg / kg pe oră timp de 23 ore.</p> <p><i>Pentru pacienții la care tratamentul este inițiat în termen de 3-8 ore de la traumatism:</i></p> <p>A se începe cu o injecție în bolus i/v, 30 mg de metilprednisolon / kg, timp de 15 minute, sub supraveghere medicală permanentă. După o pauză de 45 de minute, consecutiv administrării în bolus, se administrează perfuzie continuă cu 5,4 mg / kg pe oră timp de 47 ore.</p> <p>Pentru perfuzie este preferată alegerea unui loc pentru injecție diferit de cel pentru injecția în bolus.</p> <p><u>Viteza dată de administrare a injecției în bolus poate fi aplicată doar în această indicație</u>, sub monitorizare electrocardiografică și având un defibrilator la îndemână.</p> <p>Dozele mari de metilprednisolon administrate în bolus intravenos (doze mai mari de 500 mg în mai puțin de 10 minute) pot provoca tulburări ale ritmului cardiac, colaps circulator și stop cardiac.</p>
Alte indicații	<p>Doza inițială va varia între 10 și 500 mg, în funcție de starea clinică.</p> <p>Pentru tratamentul pe termen scurt al afecțiunilor severe și acute, cum ar fi astmul bronșic, boala serică, urticaria post-transfuzională și exacerbările acute ale sclerozei multiple, pot fi necesare doze mai mari. Dozele inițiale sunt de până la 250 mg inclusiv și trebuie administrate intravenos timp de cel puțin 5 minute. Dozele de peste 250 mg trebuie distribuite timp de cel puțin 30 de minute. Dozele ulterioare pot fi administrate intravenos sau intramuscular la intervale determinate, în funcție de reacție și de starea clinică a pacientului. Terapia cu corticosteroizi este un adjuvant, nu un substituent al terapiei convenționale.</p>

După administrare timp de câteva zile, doza trebuie scăzută sau tratamentul trebuie întrerupt treptat. Dacă se observă o remisiune spontană într-o afecțiune cronică, tratamentul trebuie întrerupt. În timpul tratamentelor de lungă durată, se recomandă radiografiile toracice și teste de laborator, cum ar fi analiza urinei, glicemia-2 ore după masă, tensiunea arterială și greutatea corporală. Pacienților care au suferit un ulcer gastric sau dispepsie severă, radiografia tractului gastro-intestinal superior este recomandată. Supravegherea medicală este, de asemenea, necesară în cazul întreruperii tratamentului cronic.

Pentru administrare prin injecție intravenoasă sau intramusculară, soluția trebuie pregătită conform instrucțiunilor.

Copii și adolescenți

La sugari și copii, doza poate fi scăzută, dar este mai binevenit de a ajusta doza în funcție de severitatea stării pacientului și răspunsul la tratament, decât în funcție de vârstă și greutatea corporală. Doza nu va fi inferioară valorii de 0,5 mg/kg în 24 ore.

Mod de administrare

Soluția de metilprednisolon succinat de sodiu poate fi administrată prin injecție intravenoasă, intramusculară sau perfuzie intravenoasă. Pentru inițierea tratamentului în cazuri de urgență, se preferă injecția intravenoasă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la metilprednisolon sau la oricare din excipienții produsului menționați la pct. 6.1;
- Infecții fungice sistemice

Contraindicații relative:

Grupe de risc:

Pacienții care aparțin următoarelor grupe de risc trebuie tratați sub supraveghere medicală strictă pentru o perioadă cât mai scurtă de timp posibil (a se vedea, de asemenea, „Atenționări speciale și precauții de utilizare” și „Reacții adverse”):

- copii, diabetici, pacienți hipertensivi și cei cu antecedente psihiatrice, anumite afecțiuni infecțioase precum tuberculoza sau anumite afecțiuni virale, cum ar fi herpesul și zona zoster cu simptome oculare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Grupuri de risc specifice

Pacienții care aparțin următoarelor grupe de risc trebuie tratați sub supraveghere medicală strictă pentru o perioadă cât mai scurtă de timp posibil.

- Copii: La copiii care sunt tratați timp îndelungat cu glucocorticoizi în doze zilnice divizate, poate apărea o încetinire a creșterii. Prin urmare, o astfel de schemă de tratament este justificată doar în indicații foarte severe.
- Diabetici: semne de diabet zaharat latent sau necesitate crescută de insulină sau medicamente hipoglicemizante orale.
- Pacienți hipertensivi: agravarea hipertensiunii arteriale.
- Pacienți cu antecedente psihiatrice: Instabilitatea emoțională existentă și tendințele psihotice pot fi exacerbate de corticosteroizi.
- Întrucât complicațiile tratamentului cu glucocorticoizi depind de mărimea dozei și de durata tratamentului, dozarea, durata și frecvența de administrare (administrare zilnică sau intermitentă) ar trebui să fie determinate independent pentru fiecare caz în parte, luând în considerare riscurile și beneficiile preconizate.
- La pacienții care sunt tratați cu corticosteroizi în condiții de stres neobișnuit, este indicată o creștere a dozei de corticosteroizi cu acțiune rapidă înainte, în timpul și după situația de stres.
- Glucocorticoizii pot crește susceptibilitatea la infecții, pot masca anumite semne de infecție, iar în timpul tratamentului pot apărea infecții noi. Scăderea rezistenței și dificultăți de localizare a infecțiilor pot fi observate atunci când se utilizează glucocorticoizi. Infecții sistemice cauzate de bacterii, virusuri, ciuperci, protozoare sau viermi pot fi asociate cu administrarea de corticosteroizi, singuri sau în combinație cu alte imunosupresoare care acționează asupra imunității celulare,

imunității umorale sau activității neutrofilelor. Aceste infecții pot fi moderate, severe sau chiar fatale. Cu cât doza de corticosteroizi este mai mare, cu atât infecțiile sunt mai frecvente.

- Administrarea de vaccinuri vii sau vii atenuate este contraindicată la pacienții care primesc doze imunosupresoare de corticosteroizi. Vaccinurile inactivate pot fi administrate acestor pacienți; cu toate acestea, răspunsul terapeutic la aceste vaccinuri poate scădea. La pacienții care primesc doze non-imunosupresive de corticosteroizi, se pot utiliza procedurile de imunizare necesare.
- Un studiu clinic realizat pentru a stabili eficacitatea metilprednisolonului succinat de sodiu în tratamentul șocului septic, a sugerat o rată mai mare de mortalitate la un subgrup de pacienți, în special la cei la care s-a observat o creștere a nivelului de creatinină serică la începutul studiului sau la pacienții care au dezvoltat o infecție secundară după inițierea terapiei.
- În tuberculoza activă, utilizarea corticosteroizilor trebuie limitată numai la acele cazuri de tuberculoză fulminantă sau diseminată în care corticosteroizii sunt utilizați în combinație cu terapia antituberculoasă adecvată.

Dacă la pacienții cu tuberculoză latentă sau cu reactivitate la tuberculină sunt administrați corticosteroizi, este necesară o monitorizare atentă deoarece boala se poate reactiva. În timpul terapiei pe termen lung cu corticosteroizi, acești pacienți trebuie să primească chimioprofilaxie.

- În timpul tratamentului parenteral cu corticosteroizi au fost raportate cazuri rare de reacții anafilactice. Medicii care administrează astfel de medicamente trebuie să fie pregătiți pentru a face față unei astfel de situații. Se impun precauții suplimentare înainte de administrare în cazul pacienților cu istoric de alergii la acest medicament.
- Insuficiența adrenocorticală secundară cauzată de acest medicament poate fi minimizată printr-o scădere treptată a dozei. Această insuficiență relativă poate dura încă câteva luni după întreruperea tratamentului; dacă în această perioadă se observă o stare de stres, este necesar să se reinstituească tratamentul hormonal. Deoarece secreția de mineralocorticoizi poate să fie afectată, trebuie prevăzută administrarea simultană a unui mineralocorticosteroid și/sau sare.
- Glucocorticoizii exercită un efect mai important în caz de hipotiroidism sau ciroză.
- Din cauza riscului de perforație a corneei, glucocorticoizii trebuie administrați cu prudență în caz de herpes ocular simplu.
- Tulburări vizuale pot apărea la utilizarea sistemică și topică a corticosteroizilor. Dacă pacientul prezintă simptome precum vederea încețoșată sau alte tulburări vizuale, este necesară consultarea medicului oftalmolog pentru evaluarea posibilelor cauze care pot include cataractă, glaucom sau afecțiuni rare, precum corioretinita seroasă centrală (CSCR), care au fost raportate după administrarea de corticosteroizi sistemici și topici.
- Dozele înalte de corticosteroizi pot provoca pancreatită acută.
- Tratamentul cu glucocorticoizi poate masca peritonita sau alte semne sau simptome asociate tulburărilor gastro-intestinale, precum perforația, obstrucția sau pancreatita.
- Corticosteroizii trebuie folosiți cu precauție la pacienții cu colită ulcerativă nespecifică dacă există riscul de perforație iminentă, abces sau alte infecții piogene, diverticulită, anastomoze intestinale recente, ulcer gastric sau peptic activ sau latent, insuficiență renală, hipertensiune arterială, osteoporoză sau miastenii gravis.
- Este necesară prudență la pacienții cu scleroză sistemică, deoarece s-a observat o creștere a incidenței crizei renale sclerodermice în urma administrării corticosteroizilor, inclusiv metilprednisolon.
- Tromboza, inclusiv tromboembolismul venos a fost raportată în urma administrării corticosteroizilor. Prin urmare, corticosteroizii trebuie utilizați cu prudență la pacienții care au sau pot fi predispuși la tulburări tromboembolice.
- Creșterea și dezvoltarea sugarilor și copiilor aflați sub tratament prelungit cu corticosteroizi trebuie monitorizată atent.

- Toxicitatea hepatică indusă medicamentos, incluzând hepatită acută sau concentrații crescute ale enzimelor hepatice, poate rezulta în urma administrării de metilprednisolon în administrări intravenoase ciclice (de obicei la o doză inițială ≥ 1 g / zi). S-au raportat cazuri rare de hepatotoxicitate. Timpul până la debut poate fi de câteva săptămâni sau mai mult. În majoritatea cazurilor raportate, rezolvarea evenimentelor adverse a fost observată la întreruperea tratamentului. Prin urmare, este necesară monitorizarea corespunzătoare.
- Apariția convulsiilor a fost raportată la folosirea concomitentă a metilprednisolonului și ciclosporinei. Administrarea concomitentă a metilprednisolonului cu ciclosporina, poate determina inhibarea reciprocă a metabolizării acestora, ce poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice al unui sau ambelor medicamente. De aceea, în cazul coadministrării este mai probabil să se producă reacțiile adverse asociate cu folosirea individuală a oricărui dintre aceste medicamente.
- Miopatia acută a fost raportată la utilizarea dozelor mari de corticosteroizi, în special la pacienții cu tulburări de transmitere neuromusculară (de exemplu, miastenia gravis) sau la pacienții tratați concomitent cu blocante neuromusculare (de exemplu pancuronium). Această miopatie acută este generalizată și poate apărea în mușchii oculari și mușchii respiratori și poate duce la tetrapareză. Pot apărea creșteri ale creatinkinazei. Săptămâni sau ani pot fi necesari pentru ameliorare sau restabilire, după întreruperea tratamentului cu corticosteroizi.
- Au fost raportate cazuri de sarcom Kaposi apărute la pacienți tratați cu corticosteroizi. Întreruperea tratamentului poate duce la remisia simptomatologiei clinice.
- Criza de feocromocitom, care poate fi fatală, a fost raportată după administrarea de corticosteroizi sistemici. Corticosteroizii pot fi administrați pacienților cu feocromocitom suspectat sau identificat numai după o evaluare adecvată a raportului risc / beneficiu.
- Acest medicament conține alcool benzilic. Soluția reconstituită conține alcool benzilic 9 mg/ml. Acesta poate provoca reacții alergice. Alcoolul benzilic intravenos a fost asociat cu evenimente adverse grave și moartea la nou-născuți („sindromul de sufocare”). Nu este cunoscută cantitatea minimă de alcool benzilic care poate provoca toxicitate. Alcoolul benzilic nu poate fi utilizat la nou-născuți (până la 4 săptămâni) decât dacă este recomandat altfel de către medic. Datorită riscului crescut de acumulare la copii mici, alcoolul benzilic nu poate fi utilizat la copii mici (sub 3 ani) mai mult de o săptămână, cu excepția cazului în care este recomandat de către medic sau farmacist. Volumele mari trebuie utilizate cu precauție și numai atunci când este necesar, în special la femeile însărcinate sau care alăptează sau la persoanele cu insuficiență hepatică sau renală datorită riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).
- La interpretarea anumitor teste biologice, mai ales teste cutanate și dozajul hormonilor tiroidieni, trebuie luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi.
- De regulă, durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă. În cazul tratamentului cronic, se recomandă supraveghere medicală (vezi "Doze și mod de administrare"). Întreruperea tratamentului cronic trebuie făcută, de asemenea, sub supraveghere medicală (întreruperea progresivă, evaluarea funcției adrenocorticale). Principalele simptome ale insuficienței adrenocorticale sunt astenia, hipotensiunea ortostatică și depresia.
- Injecția în mușchiul deltoid trebuie evitată din cauza riscului înalt de atrofie subcutanată.
- Conform rezultatele unui studiu multicentric, metilprednisolon succinat de sodiu nu trebuie utilizat ca tratament de rutină în traumatismele craniene. Rezultatele studiului indică o mortalitate crescută în decurs de două săptămâni de la traumatisme la pacienții care au primit metilprednisolon succinat de sodiu, comparativ cu placebo (risc relativ 1,18). Nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.
- Este de așteptat ca tratamentul asociat cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv produsele care conțin cobicistat, să crească riscul de reacțiilor adverse sistemice. Combinația trebuie evitată dacă beneficiul nu depășește riscul crescut al RA corticosteroide sistemice, caz în care pacienții trebuie monitorizați (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni dorite

- Prevenirea grețurilor și vărsăturilor în chimioterapia cancerului.

– Chimioterapia cu efect emetic slab până la moderat:

Pentru un efect sporit, o fenotiazină clorinată poate fi adăugată la prima doză de metilprednisolon (cu o oră înainte de chimioterapie).

– Chimioterapia cu efect emetic sever:

Pentru a obține un efect sporit, metoclopramida sau butirofenona pot fi adăugate la prima doză de metilprednisolon (cu o oră înainte de chimioterapie).

- În tratamentul tuberculozei pulmonare fulminante sau diseminate și în tratamentul meningitei tuberculoase cu blocaj subarahnoidian iminent sau existent, metilprednisolonul se administrează în combinație cu agenți tuberculostatici adecvați.
- În tratamentul afecțiunilor neoplazice, cum ar fi leucemia și limfoamele, metilprednisolonul este utilizat în general în combinație cu agenți alchilanți, antimetaboliți și vinca alcaloizi.

Interacțiuni nedorite

- Asocierea glucocorticoizilor cu medicamente ulcerogene (salicilați, antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu) crește riscul de complicații gastrointestinale.
- Asocierea glucocorticoizilor și diureticelor tiazidice crește riscul de intoleranță la glucoză.
- Glucocorticoizii pot induce necesitate crescută de insulină sau medicamente hipoglicemice orale.
- Pacienții cărora li se administrează corticosteroizi nu pot fi vaccinați împotriva variolei. Vaccinările vor fi evitate la pacienții care primesc tratament cu glucocorticoizi, în special atunci când se utilizează doze mari, având în vedere eventualitatea complicațiilor neurologice și a răspunsului imun alterat.
- În cazul hipoprotrombinemiei, este necesară prudență la utilizarea acidului acetilsalicilic în timpul terapiei cu corticosteroizi. Metilprednisolonul poate crește clearance-ul dozelor mari, cronice de aspirină. Aceasta poate duce la o scădere a nivelului seric de salicilat sau la un risc crescut de toxicitate la salicilat atunci când metilprednisolonul este întrerupt.
- Apariția convulsiilor a fost raportată la folosirea concomitentă a metilprednisolonului și ciclosporinei. Administrarea concomitentă a metilprednisolonului cu ciclosporina, poate determina inhibarea reciprocă a metabolizării acestora, ce poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice al unui sau ambelor medicamente. De aceea, în cazul coadministrării este mai probabil să se producă convulsii și reacții adverse asociate cu folosirea individuală a oricărui dintre aceste medicamente.
- Medicamentele inductoare ale enzimelor hepatice (cum ar fi fenobarbitalul, fenitoina și rifampicina) pot crește clearance-ul metilprednisolonului. La coadministrare poate fi necesară creșterea dozei de metilprednisolon, pentru a obține rezultatul dorit.
- Inhibitorii CYP3A4 (cum ar fi macrolide, antimicotice triazolice și unii antagoniști ai calciului) pot inhiba metabolismul metilprednisolonului și, prin urmare, reduce clearance-ul acestuia. Pentru a evita toxicitatea steroidiană, doza de metilprednisolon trebuie crescută treptat.
- Inhibitorii proteazei (de exemplu ritonavir, indinavir) și potențiatori farmacocinetici (de exemplu, cobicistat) inhibă activitatea CYP3A4, ceea ce duce la scăderea clearance-ului hepatic și creșterea nivelului plasmatic de corticosteroizi. Adaptarea dozei de corticosteroid poate fi necesară (vezi pct. 4.4).
- Efectul metilprednisolonului asupra anticoagulantelor orale este variabil. Există raporturi privind efectele anticoagulante atât crescute cât și scăzute atunci când sunt administrate concomitent cu corticosteroizi. Prin urmare, indicii de coagulare trebuie monitorizați pentru a obține efectul anticoagulant dorit.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Unele experiențe la animale au demonstrat că dozele mari de glucocorticoizi administrate în timpul sarcinii pot sta la originea malformațiilor fetale. Administrarea de corticosteroizi la femeile însărcinate nu pare să provoace anomalii congenitale. Necătând la rezultatele studiilor efectuate pe animale, posibilitatea leziunilor fetale pare să fie joasă la utilizarea medicamentului în timpul sarcinii. În măsura în care studii de reproducere adecvate la om cu metilprednisolon succinat de sodiu nu au fost efectuate, medicamentul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu / risc pentru mamă și făt. Dacă terapia de termen lung cu corticosteroizi trebuie întreruptă în timpul sarcinii (cum ar fi alte tratamente de lungă durată), această terapie trebuie întreruptă treptat (vezi pct. 4.2). În unele cazuri (terapia de substituție în insuficiența suprarenală, de exemplu), poate fi necesară continuarea tratamentului sau chiar creșterea dozei. Metilprednisolonul traversează cu ușurință placentă. Un studiu retrospectiv a arătat o incidență crescută a greutății scăzute la naștere la sugarii ale căror mame au primit corticosteroizi. La om, riscul de greutate scăzută la naștere pare să fie dependent de doză și poate fi redus la minimum prin administrarea dozelor mai mici de corticosteroizi. Deși insuficiența suprarenală neonatală pare a fi rară la sugarii care au fost expuși in utero la corticosteroizi, cei care au fost expuși la doze substanțiale de corticosteroizi trebuie observați și evaluați cu atenție pentru simptomele insuficienței adrenocorticale. Nu este cunoscută vreo acțiune asupra travaliului și procesului de naștere.

Alăptarea

Corticosteroizii, inclusiv metilprednisolonul, sunt eliminați în laptele matern.

Acest medicament trebuie utilizat în timpul alăptării numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu pentru mamă și copil.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Deși tulburările de vedere sunt efecte nedorite rare, pacienții care conduc vehicule și / sau mașini trebuie informați.

4.8 Reacții adverse

Pot fi observate reacții adverse generale. Ele apar rar în timpul unui tratament pe termen foarte scurt, dar trebuie, totuși, depistate cu atenție, aspect care este inerent în orice tratament cu corticosteroizi și, prin urmare, care nu este specific unui anumit produs. Glucocorticoizii, precum metilprednisolonul, pot avea următoarele reacții adverse generale:

Infecții și infestări

Mascarea infecțiilor, activarea infecțiilor existente, infecții oportuniste, peritonită*.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții de hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie cu sau fără colaps circulator, stop cardiac, bronhospasm).

Tulburări endocrine

Sindrom Cushing, supresia axei hipofizo-suprarenale.

Tulburări metabolice și de nutriție

Acidoză metabolică, retenție de sodiu, retenție apoasă, alcaloză hipokaliemică, manifestări ale diabetului zaharat latent, necesităților crescute de insulină sau agenți hipoglicemici orali la diabetici. În comparație cu cortizonul sau hidrocortizonul, efectele mineralocorticoide sunt semnificativ mai puțin frecvente în cazul derivaților sintetici precum metilprednisolonul. Poate fi necesară o dietă săracă în sodiu și un aport suplimentar de potasiu. Lipomatoză epidurală, lipomatoză (frecvență necunoscută).

Tulburări hematologice și limfatice

Leucocitoză (frecvență necunoscută).

Tulburări psihice

La administrarea corticosteroizilor pot apărea tulburări psihice, de la euforie, insomnie, dispoziție instabilă, tulburări de personalitate și depresie severă până la fenomene psihotice evidente.

Tulburări ale sistemului nervos

Creșterea presiunii intracraniene cu papiloedem (pseudotumor cerebri); crize convulsive, vertij.

Tulburări oculare

Cataractă subcapsulară posterioară. Exoftalmie. Corioretinopatie, vedere încețoșată (vezi pct. 4.4) (frecvența necunoscută). Utilizarea prelungită a glucocorticoizilor poate provoca glaucom cu posibile leziuni ale nervilor optici și poate favoriza infecții secundare fungice sau virale secundare. Glucocorticoizii trebuie folosiți cu precauție în herpes simplex ocular, din cauza riscului de perforație a corneei.

Tulburări cardiace

Insuficiență cardiacă congestivă la pacienții predispuși, ruptură miocardică în urma infarctului miocardic, aritmii. După administrarea rapidă intravenoasă a dozelor mari de metilprednisolon succinat de sodiu (> 0,5 g în mai puțin de 10 minute), au fost raportate cazuri de aritmie cardiacă și / sau colaps circulator și / sau stop cardiac. Cazuri de bradicardie, care pot surveni independent de viteza sau durata perfuziei, au fost observate în timpul sau după administrarea dozelor mari de metilprednisolon succinat de sodiu. Au fost raportate și cazuri de tahicardie după administrarea dozelor mari de glucocorticoizi.

Tulburări vasculare

Hipertensiune arterială. Hipotensiune arterială; Peteșii. Evenimente trombotice (frecvență necunoscută).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Sughit persistent la doze mari de corticosteroizi.

Tulburări gastrointestinale

Ulcer peptic (cu posibilă perforație și hemoragie). Hemoragie gastrică; Perforații intestinale; Pancreatită; Esofagită; Vărsături.

Tulburări hepato-biliare

Hepatite**, creșterea valorilor enzimelor hepatice (frecvență necunoscută).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Echimoze, piele fină și fragilă. În cazul injecțiilor subcutanate repetate, se poate observa atrofie locală la locul injecției.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Slăbiciune musculară, miopatie steroidică, osteoporoză, necroză aseptică.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Menstruații neregulate

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Vindecare încetinită a rănilor. Edem periferic. Inhibarea creșterii la copii.

Investigații diagnostice

Scăderea potasiului din sânge (pierderea potasiului). Creștere tranzitorie, moderată a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline, fără sindroame clinice. Creșterea presiunii intraoculare. Toleranță scăzută la carbohidrați; Creșterea cantității de calciu în urină, uree în sânge, posibilă inhibare a testelor cutanate.

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

Ruptură de tendon (în mod deosebit tendonul lui Achile); Fracturi vertebrale de compresie. Fracturi patologice.

* Peritonita poate fi semnul sau simptomul primar al unei afecțiuni gastro-intestinale, cum ar fi perforația, obstrucția sau pancreatita (vezi pct. 4.4).

**Hepatita a fost raportată în asociere cu administrarea I/V (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md

4.9 Supradozaj

Nu există descris în datele din literatură nici un sindrom clinic de supradozaj acut cu metilprednisolon succinat de sodiu. Supradozajul cronic duce la simptome tipice de sindrom Cushing. Metilprednisolonul este dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Acest medicament este o formă injectabilă intramusculară și intravenoasă de metilprednisolon, un glucocorticoid sintetic. Această soluție apoasă foarte concentrată este potrivită în special pentru tratamentul afecțiunilor patologice care necesită un efect hormonal eficient și rapid. Metilprednisolonul are o puternică activitate antiinflamatoare, imunosupresivă și antialergică.

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: glucocorticoizi.

Codul ATC: H02A B04

Glucocorticoizii difuzează prin membranele celulare și formează complexe cu receptorii citoplasmatici specifici. Aceste complexe intră apoi în nucleul celular, se leagă de ADN (cromatină) și stimulează transcrierea ARN-ului mesager și a sintezei proteice a diferitelor enzime. Acestea din urmă, ar fi responsabile pentru numeroasele efecte care se observă în timpul utilizării sistemice a glucocorticoizilor. Pe lângă efectul important asupra procesului inflamator și imun, glucocorticoizii influențează și metabolismul carbohidraților, proteinelor și lipidelor. În cele din urmă, aceștia au efect asupra sistemului cardiovascular, mușchilor scheletului și sistemului nervos central.

Efectul asupra procesului inflamator și imun:

Proprietățile antiinflamatorii, imunosupresoare și antialergice ale glucocorticoizilor sunt la originea unei părți foarte importante a aplicațiilor terapeutice ale acestora. Principalele aspecte ale acestor proprietăți sunt:

- scăderea celulelor imuno-active în focarul inflamator;
- scăderea vasodilatației;
- stabilizarea membranelor lizozomale;
- inhibarea fagocitozei;
- scăderea producției de prostaglandine și substanțe asociate.

Doza de 4 mg de metilprednisolon are aceeași acțiune glucocorticoidă (anti-inflamatorie), ca și 20 mg hidrocortizon. Metilprednisolonul prezintă o acțiune nesemnificativă mineralocorticoidă (200 mg de metilprednisolon este echivalentul a 1 mg dezoxicorticosteron).

Efectul asupra metabolismului carbohidraților și proteinelor:

Glucocorticoizii stimulează catabolismul proteinelor. În ficat, aminoacizii eliberați sunt convertiți în glucoză și glicogen prin procesul de gluconeogeneză. Absorbția glucozei în țesuturile periferice scade, ceea ce poate provoca hiperglicemie și glicozurie, în special la pacienții cu predispoziție diabetică.

- Efect asupra metabolismului lipidelor:

Glucocorticoizii au o acțiune lipolitică. Această lipoliză este mai pronunțată la nivelul membrelor. De asemenea, au un efect de lipogeneză care se manifestă mai ales la nivelul trunchiului, gâtului și a capului. Toate aceste efecte au ca rezultat o redistribuire a depozitelor de lipide.

Activitatea farmacologică maximă a glucocorticoizilor apare mai târziu decât valorile serice de vârf, ceea ce ar indica faptul că majoritatea efectelor acestor medicamente nu se bazează pe acțiunea directă a medicamentului, ci pe o modificare a activității enzimatice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

In vivo, metilprednisolon succinat de sodiu este rapid hidrolizat de către colinesteraze până la metilprednisolon liber. La om, metilprednisolonul formează o legătură ușor dissociabilă cu albumina și transcortina. Aproximativ 40 până la 90% din medicament este legat.

După aproximativ 15 minute, perfuziile intravenoase de 30 mg / kg, administrate pe o perioadă de 20 minute sau 1 g, administrate timp de 30 până la 60 minute, conduc la concentrații plasmatice maxime C_{max} de metilprednisolon de aproximativ 20 $\mu\text{g} / \text{ml}$.

După injectarea intravenoasă a unui bolus de 40 mg, concentrații plasmatice maxime de metilprednisolon de 42-47 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, sunt înregistrate aproximativ după 25 minute. Injecțiile intramusculare de 40 mg dau o concentrație plasmatică maximă de metilprednisolon de 34 $\mu\text{g} / 100 \text{ ml}$, după aproximativ 120 minute. Injecțiile intramusculare au ca rezultat C_{max} mai mici decât injecțiile intravenoase. În caz de injecție intramusculară, concentrația plasmatică se menține mai mult timp, astfel încât cele două căi de administrare au ca rezultat cantități comparabile de metilprednisolon. Semnificația clinică a acestor mici diferențe este probabil minimă, ținând cont de mecanismul de acțiune al glucocorticoizilor. Un răspuns clinic este de obicei observat la 4 până la 6 ore după administrare. În tratamentul astmului, primele efecte curative sunt deja evidente după 1 până la 2 ore. Timpul de înjumătățire plasmatic al metilprednisolonului succinat de sodiu este de 2,3 până la 4 ore și pare a fi independent de modul de administrare.

Metilprednisolonul este considerat glucocorticoid cu durată de acțiune medie. Timpul de înjumătățire biologic este între 12 și 36 de ore. Activitatea intracelulară a glucocorticoizilor rezultă într-o diferență semnificativă între timpul de înjumătățire plasmatic și timpul de înjumătățire farmacologic. Activitatea farmacologică persistă după dispariția nivelurilor plasmatice măsurabile. Durata activității antiinflamatorii a glucocorticoizilor este foarte apropiată de durata inhibării axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HHS). Metilprednisolonul este metabolizat în ficat într-un mod asemănător calitativ cu cel al cortizolului. Metaboliții principali sunt 20 beta-hidroximetilprednisolon și 20 beta-hidroxi-6 alfa-metilprednison. Metaboliții sunt excretați, în mare parte, în urină sub formă de glucuronide, sulfați și compuși neconjugați.

După administrarea intravenoasă de metilprednisolon marcat cu C^{14} , 75% din radioactivitatea totală a fost găsită în urină timp de 96 de ore, 9% în materiile fecale după 5 zile și 20% în bilă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza studiilor convenționale de siguranță farmacologică în ceea ce privește toxicitatea dozelor repetate, nu au fost identificate riscuri neașteptate. Toxicitățile observate în studiile cu doză repetată au fost cele așteptate să apară la expunerea continuă la steroizi adrenocorticali exogeni.

Potențialul carcinogenic:

Metilprednisolonul nu a fost evaluat în mod oficial în studiile de carcinogenitate la rozătoare. Au fost obținute rezultate variabile cu alți glucocorticoizi testați pentru carcinogenitate la șoareci și șobolani. Cu toate acestea, datele publicate indică faptul că mai mulți glucocorticoizi înrudiți, incluzând budesonida, prednisolonul și triamcinolonul, pot crește incidența adenoamelor și carcinoamelor

hepatocelulare după administrarea orală în apa de băut la șobolanii masculi. Aceste efecte tumorigene au apărut la doze care au fost mai mici decât dozele clinice tipice pe bază (mg / m²).

Potențialul mutagen:

Nu s-a demonstrat potențial pentru mutații genetice și cromozomiale în studiile limitate efectuate pe celule bacteriene și de mamifere.

Toxicitate reproductivă:

S-a demonstrat că corticosteroizii reduc fertilitatea atunci când sunt administrați șobolanilor. S-au observat micșorarea veziculelor seminale, numărului de implantări și de fete vii.

Corticosteroizii s-au dovedit a fi teratogeni la multe specii atunci când sunt administrați în doze echivalente cu doza umană. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale au demonstrat că glucocorticoizii, precum metilprednisolonul, cresc incidența malformațiilor (fanta palatină, malformații scheletice), letalitatea embrionară fetală (de ex. prin creșterea resorbției) și retardul de dezvoltare intrauterină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere liofilizată: dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de sodiu anhidru.

Solvent: alcool benzilic, apă pentru injecții.

6.2 Incompatibilități

Compatibilitatea și stabilitatea soluțiilor de metilprednisolon sodiu succinat cu alte medicamente, în amestecuri pentru administrare i.v., depinde de pH-ul amestecului, concentrație, timp, temperatură și capacitatea metilprednisolonului de a se dizolva. De aceea, pentru a evita problemele de compatibilitate și stabilitate, se recomandă ca metilprednisolonul sodiu succinat să fie administrat, ori de câte ori este posibil, separat de alte medicamente, fie prin injecție i.v. dintr-o seringă conectată la sistemul de perfuzie, fie dintr-un flacon atașat sistemului de perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

A se utiliza imediat după reconstituire

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la loc protejat de lumină și temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

După reconstituire

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire /diluare permite excluderea riscului de contaminare microbiologică, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare ale produsului reconstituit înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Metilprednisolon-BP 125 mg, pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Cutie din carton a câte 1 flacon cu pulbere liofilizată și 1 flacon (2 ml) cu solvent însoțite de prospectul pentru consumator.

Metilprednisolon-BP 250 mg, pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Cutie din carton a câte 2 flacoane cu pulbere liofilizată și 2 fiole (a câte 4 ml) cu solvent însoțite de prospectul pentru consumator.

Metilprednisolon-BP 500 mg. pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Cutie din carton a câte 1 flacon cu pulbere liofilizată și 1 flacon (7,8 ml) cu solvent însoțite de prospectul pentru consumator.

Metilprednisolon-BP 1000 mg. pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Cutie din carton a câte 1 flacon cu pulbere liofilizată și 1 flacon (15,6 ml) cu solvent însoțite de prospectul pentru consumator.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament nu trebuie utilizat după data de expirare înscrisă pe cutie.

A nu se lăsa la îndemâna copiilor.

Soluția injectabilă/perfuzabilă trebuie preparată conform recomandărilor următoare:

Medicamentele pentru utilizare parenterală trebuie, oricând este posibil să fie inspectate vizual pentru prezența unor particule și decolorare înaintea administrării.

Reconstituirea soluției injectabile:

Introduceți pe cale aseptică solventul în flaconul ce conține pulbere și agitați ușor până la dizolvare. Pentru reconstituire folosiți numai solventul special.

Prepararea soluției pentru perfuzie:

Soluția trebuie pregătită din timp după cum este indicat.

Tratamentul poate începe cu administrarea intravenoasă a soluției de metilprednisolon succinat de sodiu timp de cel puțin 5 minute (doze de până la 250 mg) la cel puțin 30 minute (doze mai mari de 250 mg). Dozele ulterioare pot fi administrate în același mod.

Dacă se dorește, medicamentul poate fi administrat în soluție diluată prin amestecare, după reconstituire extemporană, cu soluție de glucoză 5%, clorură de sodiu 0,9% sau clorura de sodiu izotonă cu glucoză 5%.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

SC Balkan Pharmaceuticals SRL

str. N. Grădescu, 4, MD-2002, or. Chișinău, Republica Moldova

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

25743

25744

25748

25749

9. DATA AUTORIZĂRII

03.09.2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>