

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metypred, 125 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
Metypred, 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
Metypred, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
Metypred, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera metyloprednizolonu sodu bursztynian w ilości równoważnej 125 mg, 250 mg, 500 mg lub 1000 mg metyloprednizolonu. Stężenie roztworu po rozpuszczeniu w wodzie do iniekcji wynosi 62,5 mg/ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól , patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

*Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:* biała lub prawie biała, bezpostaciowa substancja stała.  
*Przygotowany roztwór:* przezroczysty, bez widocznych cząstek.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

*Choroby endokrynologiczne:* pierwotna i wtórna niewydolność kory nadnerczy. Uwaga! Hydrokortyzon lub kortyzon jest lekiem z wyboru; jeśli to konieczne, syntetyczne analogi stosuje się razem z mineralokortykoidami; dodatkowe podanie mineralokortykoidu jest szczególnie ważne u dzieci. Ostra niewydolność nadnerczy (hydrokortyzon lub kortyzon jest lekiem z wyboru; dodatkowe podanie mineralokortykoidów może być potrzebne, szczególnie jeśli stosuje się syntetyczne analogi). Przed zabiegami chirurgicznymi oraz w przypadku nagłego urazu lub choroby u pacjentów ze zdiagnozowaną niewydolnością kory nadnerczy. Wrodzony przerost kory nadnerczy. Nieropne zapalenie tarczycy. Przełom hiperkalcemiczny, np. związany z chorobą nowotworową.

*Choroby reumatyczne (dożylnie lub domięśniowo, jako uzupełnienie krótkoterminowej terapii podczas zaostrzeń choroby):* ostre i podostre zapalenie torebki stawowej, ostre dnawe zapalenie stawów, ostre nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie nadkłykcia, pourazowe zapalenie kości i stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, w tym młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (może być potrzebne leczenie podtrzymujące z użyciem małej dawki), zapalenie błony maziowej związane z chorobą zwyrodnieniową stawów.

*Kolagenozy (podczas zaostrzeń lub jako leczenie podtrzymujące w wybranych przypadkach):* ostre zapalenie serca wywołane przez choroby reumatyczne, zespół Goodpasture'a, guzkowate zapalenie tętnic, układowe zapalenie skórno-mięśniowe (zapalenie wielomięśniowe), układowy toczeń rumieniowaty, w tym toczniowe zapalenie nerek.

*Choroby dermatologiczne:* pęcherzyca (wysypka pęcherzowa), ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona).

*Choroby alergiczne:* oporne choroby alergiczne, takie jak astma, ostry nieinfekcyjny obrzęk krtani (adrenalina jest lekiem z wyboru), polekowe reakcje nadwrażliwości, choroba posurowicza i odczyn poprzeczeniowe w postaci pokrzywki.

*Choroby okulistyczne:* ogólnoustrojowe leczenie ciężkich, ostrych i przewlekłych alergicznych i zapalnych chorób oczu, zakażenia przedniego odcinka oka, półpasiec oczny (kiedy kortykosteroid jest łączony z odpowiednim lekiem przeciwwirusowym), zapalenie rogówki, zapalenie nerwu wzrokowego (zapalenie nerwów wzrokowych), zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie naczyńki i siatkówki, zapalenie współczulnej błony naczyniowej oka.

*Choroby przewodu pokarmowego:* ogólnoustrojowe leczenie zaostrzeń choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

*Choroby układu oddechowego:* zachłystowe zapalenie płuc, beryloza, zespół Löfflera, który nie reaguje na inne leczenie objawowe, objawowa sarkoidoza, piorunująca lub rozsiana gruźlica (wraz z odpowiednim leczeniem przeciwgruźliczym).

*Pneumocystoza – zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii* (jako leczenie wspomagające w umiarkowanych i ciężkich zakażeniach) u pacjentów z AIDS:* dobre wyniki leczenia uzyskano podczas stosowania leków przeciw pneumocystozie z dodaniem kortykosteroidu w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia leczenia u chorych na AIDS z umiarkowanym lub ciężkim pneumocystozowym zapaleniem płuc (wywoływanym przez *Pneumocystis carinii*). W związku z tym, że u pacjentów z AIDS częściej dochodzi do uaktywnienia gruźlicy, należy rozważyć leczenie przeciwprątkowe, jeśli u tych chorych stosowane są kortykosteroidy. Pacjentów należy także obserwować w kierunku uaktywnienia innych utajonych zakażeń.

*Choroby hematologiczne:* nabyta (autoimmunologiczna) niedokrwistość hemolityczna, wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna, erytroblastopenia reagująca na leczenie kortykosterydami, np. zespół Blackfana-Diamonda, idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych – tylko drogą dożylną (podawanie domięśniowe jest przeciwwskazane), wtórna małopłytkowość u dorosłych.

*Nowotwory:* paliatywne leczenie chłoniaka i białaczki u dorosłych oraz ostrej białaczki u dzieci.

*Choroby nerek:* zespół nerczycowy (wskutek idiopatycznego lub wtórnego układowego tocznia rumieniowatego): indukcja remisji choroby nerek u pacjentów bez mocznicy.

*Choroby neurologiczne:* na przykład zaostrzenie stwardnienia rozsianego, obrzęk mózgu (w połączeniu z radioterapią lub leczeniem chirurgicznym guzów mózgu), ostry uraz rdzenia kręgowego (leczenie musi być rozpoczęte w ciągu 8 godzin od urazu).

*Choroby układu sercowo-naczyniowego:* na przykład niewydolność kory nadnerczy lub wstrząs, który nie reaguje na leczenie konwencjonalne oraz w przypadku możliwej niewydolności nadnerczy.

(Hydrokortyzon jest zazwyczaj lekiem z wyboru. Kiedy działanie mineralokortykoidów nie jest pożądane, metyloprednizolon może mieć bardziej korzystne działanie).

Pomimo że nie zostało to dokładnie zbadane w kontrolowanych (z podwójnie ślełą próbą i placebo) badaniach klinicznych, badania na zwierzętach wykazały, że stosowanie produktu Metypred może być korzystne w leczeniu krwotocznego, pourazowego lub pooperacyjnego wstrząsu, który nie reaguje na standardowe leczenie (np. płynoterapia). Patrz również punkt 4.4.

*Przeszczepianie narządów:* profilaktyka lub leczenie reakcji odrzucenia przeszczepu.

*Inne choroby:* ciężkie gruźlicze zapalenie opon mózgowych, kiedy kortykosteroid jest łączony z odpowiednim lekiem przeciwpłukowym. Ostra, ciężka włośnica z objawami neurologicznymi lub kardiologicznymi. Zapobieganie nudnościom i wymiotom wywołanym przez cytostatyki.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

**Produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym lub we wlewie dożylnym. W nagłych przypadkach podaje się wstrzyknięcia dożylna.**

*Leczenie wspomagające w stanach zagrożenia życia:* 30 mg/kg produktu Metypred (sól sodowa bursztynianu metyloprednizolonu) należy podać dożylnie w ciągu co najmniej 30 minut. Dawki mogą być powtarzane co 4 do 6 godzin w ciągu 48 godzin.

*Dawkowanie przerywane:* zaleca się następujące dawkowanie w zaostrzeniach schorzeń reagujących na kortykosteroidy i (lub) w schorzeniach niereagujących na standardowe leczenie (np. toczniowe zapalenie nerek, reumatoidalne zapalenie stawów):

Choroby reumatyczne: 1 g/dobę dożylnie przez 1, 2, 3 lub 4 dni lub 1 g/miesiąc dożylnie przez 6 miesięcy.

SLE (toczeń rumieniowaty układowy): 1 g/dobę dożylnie przez 3 dni.

Stwardnienie rozsiane: 1 g/dobę dożylnie przez 3 dni lub 1 g/dobę dożylnie przez 5 dni.

Obrzęk, np. kłębuszkowe zapalenie nerek, toczniowe zapalenie nerek: 30 mg/kg dożylnie co drugi dzień przez 4 dni lub 1 g/dobę dożylnie przez 3, 5 lub 7 dni.

Produkt należy podawać w ciągu co najmniej 30 minut, a dawkę można powtarzać, jeśli w ciągu tygodnia nie obserwuje się poprawy lub jeśli wymaga tego stan pacjenta.

*Profilaktyka nudności wywołanych cytostatykami:* leki cytostatyczne powodujące łagodne lub umiarkowane nudności: 250 mg produktu Metypred dożylnie w ciągu co najmniej 5 minut na 1 godzinę przed rozpoczęciem leczenia cytostatykiem w momencie rozpoczęcia i kończenia podawania dawki. W celu zwiększenia efektu można podać chlorowane pochodne fenotiazyny razem z pierwszą dawką produktu Metypred.

*Leki cytostatyczne powodujące silne nudności:* 250 mg produktu Metypred dożylnie przez co najmniej 5 minut wraz z odpowiednimi dawkami metoklopramidu lub butyrofenonu na 1 godzinę przed rozpoczęciem leczenia cytostatykiem. Następnie 250 mg produktu Metypred dożylnie w momencie rozpoczęcia i kończenia podawania cytostatyku.

*Ostry uraz rdzenia kręgowego:* **Leczenie należy rozpocząć w ciągu 8 godzin od urazu.**

Leczenie rozpoczęte w ciągu 3 godzin od urazu: 30 mg/kg w postaci bolusa dożylnego w ciągu 15 minut z następującą przerwą w terapii trwającą przez 45 minut. Następnie 5,4 mg/kg/h w ciągłym wlewie dożylnym przez 23 godziny.

Leczenie rozpoczęte w ciągu 3 do 8 godzin od urazu: 30 mg/kg w postaci bolusa dożylnego w ciągu 15 minut z następującą przerwą w terapii trwającą przez 45 minut. Następnie 5,4 mg/kg/h w ciągłym wlewie dożylnym przez 47 godzin.

Dla pompy infuzyjnej powinien być użyty oddzielny port żylny.

*Pneumocystoza (zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*) u pacjentów z AIDS:* zalecana dawka wynosi 40 mg produktu Metypred co 6 do 12 godzin, dzięki czemu dawka jest stopniowo zmniejszana przez maksymalnie 21 dni lub do zakończenia leczenia pneumocystozowego zapalenia płuc. Leczenie należy rozpocząć w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia leczenia pneumocystozy.

*W innych wskazaniach terapeutycznych* dawka początkowa wynosi od 10 do 500 mg, w zależności od leczonego schorzenia. Duże dawki mogą być konieczne okresowo w leczeniu ciężkich, ostrych zaburzeń. Początkowe dawki do 250 mg należy podawać dożylnie w ciągu co najmniej 5 minut, a dawki większe w ciągu co najmniej 30 minut. Kolejne dawki mogą być podawane dożylnie lub domięśniowo, w zależności od reakcji pacjenta i stanu klinicznego. Leczenie kortykosteroidami stanowi leczenie uzupełniające, a nie zamiennik konwencjonalnej terapii.

#### Dzieci i młodzież

Dawki u noworodków i dzieci mogą być zmniejszone, ale jakakolwiek redukcja dawki powinna zależeć od stopnia ciężkości choroby i odpowiedzi na leczenie, a nie od wieku i wielkości pacjenta. Dawka nie powinna być mniejsza niż 0,5 mg/kg/dobę.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Sól sodowa bursztynianu metyloprednizolonu jest przeciwwskazana

- u pacjentów z układowymi zakażeniami grzybiczymi
- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1
- w podawaniu dokanałowym.

U pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w dawkach immunosupresyjnych przeciwwskazane jest podawanie szczepionek żywych lub atenuowanych.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Działanie immunosupresyjne / podatność na zakażenia

Kortykosteroidy mogą zwiększać podatność na zakażenia i maskować objawy zakażeń, a podczas ich stosowania mogą wystąpić nowe zakażenia. Kortykosteroidy mogą osłabiać odporność pacjenta i utrudniać zlokalizowanie zakażenia. Występowanie zakażeń wywoływanych przez dowolny patogen (wirusy, bakterie, grzyby, pierwotniaki lub robaki) w dowolnym miejscu organizmu może mieć związek ze stosowaniem kortykosteroidów, oddzielnie lub w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, które mają wpływ na odporność komórkową i humoralną lub na aktywności neutrofilów. Takie zakażenia mogą być łagodne, ale mogą być również poważne, a nawet śmiertelne. Stosowanie dużych dawek kortykosteroidów zwiększa częstotliwość powikłań zapalnych.

Pacjenci stosujący leki immunosupresyjne są bardziej podatni na zakażenia niż osoby zdrowe. Na przykład ospa wietrzna czy odra mogą stać się poważnymi, a nawet śmiertelnymi chorobami dla dzieci stosujących kortykosteroidy lub dla dorosłych, którzy nie są przed tymi chorobami chronieni.

Szczególną ostrożność zaleca się również podczas stosowania kortykosteroidów u pacjentów z rozpoznaną lub podejrzaną infekcją pasożytniczą, np. zakażenia wywołanego przez *Strongyloides*

(niciansie). U takich pacjentów immunosupresja spowodowana przez kortykosteroidy może prowadzić do nadkażenia przez *Strongyloides* i rozprzestrzenienia się infekcji wskutek intensywnej migracji larw. Może to często prowadzić do ciężkiego zapalenia jelit i potencjalnie śmiertelnej posocznicy wywołanej przez bakterie Gram-ujemne.

Znaczenie kortykosteroidów w leczeniu wstrząsu septycznego jest kontrowersyjne, a wstępne badania pokazują zarówno korzystne, jak i niepożądane efekty działania tych leków. Ostatnio pojawiły się sugestie, że dodatkowe podanie kortykosteroidu byłoby korzystne w leczeniu wstrząsu septycznego z towarzyszącą niewydolnością nadnerczy. Jednakże rutynowe stosowanie kortykosteroidów we wstrząsie septycznym nie jest zalecane. Przegląd systematyczny nie popiera stosowania krótkoterminowego leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów. Jednakże metaanalizy i przegląd sugerują, że dłużej trwające leczenie (5-11 dni) małymi dawkami kortykosteroidów może zmniejszać śmiertelność.

U pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w dawkach immunosupresyjnych przeciwwskazane jest podawanie szczepionek żywych lub atenuowanych. Tacy pacjenci mogą otrzymywać szczepionki zabite lub inaktywowane, jednak ich odpowiedź na te szczepionki może być słabiej. Wymagane szczepienia mogą być podawane pacjentom otrzymującym kortykosteroidy w dawkach niepowodujących immunosupresji.

Kortykosteroidy mogą być stosowane w czynnej gruźlicy tylko u pacjentów z piorunującą lub rozsianą gruźlicą lub pacjentów otrzymujących kortykosteroidy jednocześnie z odpowiednim lekiem przeciwprątkowym. Jeśli kortykosteroidy muszą być podane pacjentowi z utajoną gruźlicą lub z dodatnim odczynem tuberkulinowym, należy go uważnie obserwować, ponieważ może dojść do uaktywnienia choroby. Pacjenci poddani długotrwałej terapii kortykosteroidami powinni otrzymywać leczenie profilaktyczne.

U pacjentów leczonych kortykosteroidami obserwowano występowanie mięsaka Kaposiego. Zaprzestanie leczenia kortykosteroidami może prowadzić do klinicznej remisji.

#### Krew i tkanka limfatyczna

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego i niesteroidowych leków przeciwzapalnych z kortykosteroidami.

#### Wpływ na układ immunologiczny

Mogą występować reakcje alergiczne. U niektórych pacjentów leczonych kortykosteroidami obserwowano rzadkie przypadki reakcji skórnych oraz reakcji anafilaktycznych/rzekomoanafilaktycznych – przed podaniem kortykosteroidów należy podjąć środki ostrożności, szczególnie u osób ze stwierdzoną alergią na lek.

#### Wpływ na układ hormonalny

Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów w dawkach farmakologicznych może powodować hamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (wtórna niewydolność kory nadnerczy). Ciężkość i czas trwania niewydolności nadnerczy różni się w zależności od pacjenta i zależy od dawki, przerw między dawkami, pory podawania dawek oraz czasu trwania terapii glukokortykoidami. Działanie to można zminimalizować, stosując schemat podawania co drugi dzień.

Ostra, prowadząca do śmierci niewydolność nadnerczy może wystąpić, jeżeli leczenie glukokortykoidami zostaje gwałtownie przerwane.

Należy starać się zminimalizować polekową niewydolność kory nadnerczy poprzez stopniowe zmniejszanie dawki. Ten rodzaj względnej niewydolności może utrzymywać się przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia. Z tego powodu leczenie hormonalne należy rozpoczynać u pacjentów w sytuacjach

stresowych, w okresie zaprzestania wspomnianego leczenia. W związku z tym, że wydalanie mineralokortykoidów ulega zmniejszeniu, wskazane jest jednoczesne podawanie suplementów soli i/lub mineralokortykoidów.

Jeśli pacjent jest narażony na silny stres podczas leczenia kortykosteroidami, powinien otrzymać szybko działający kortykosteroid w dawce większej niż zwykle, przed sytuacją wywołującą stres, w jej trakcie i po niej.

„Zespół odstawienia”, który nie jest związany z niewydolnością kory nadnerczy, może występować po nagłym przerwaniu stosowania glukokortykoidów. Objawy tego zespołu to brak łaknienia, nudności, wymioty, senność, ból głowy, gorączka, bóle stawów, złuszczenie skóry, bóle mięśniowe, utrata masy ciała i (lub) niedociśnienie tętnicze. Uważa się, że objawy te są spowodowane zmianami stężenia glukokortykoidów, a nie małym stężeniem kortykosteroidów we krwi.

W związku z tym, że glukokortykoidy mogą wywoływać lub zaostrzać zespół Cushinga, należy ich unikać u pacjentów z chorobą Cushinga.

Działanie kortykosteroidów jest silniejsze niż zwykle u pacjentów z niedoczynnością tarczycy.

#### Metabolizm i odżywianie

Kortykosteroidy, w tym metyloprednizolon, mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi, nasilać cukrzycę i predysponować do cukrzycy pacjentów długotrwale leczonych tymi lekami.

#### Zaburzenia psychiczne

Zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, bezsenność, zmiany nastroju, zmiany osobowości, głęboka depresja lub określone objawy psychotyczne mogą pojawić się lub ulec nasileniu w związku ze stosowaniem kortykosteroidów. Podczas leczenia kortykosteroidami może dojść do pogorszenia stanu u pacjentów niestabilnych emocjonalnie lub u osób ze skłonnościami do zaburzeń psychotycznych.

Podczas stosowania ogólnoustrojowych steroidów mogą wystąpić potencjalnie poważne działania niepożądane o charakterze psychiatrycznym. Zazwyczaj objawy pojawiają się po kilku dniach lub tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Większość reakcji ustępuje po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu leczenia, chociaż może być konieczne swoiste leczenie. Zaburzenia psychiatryczne obserwowano po zaprzestaniu stosowania kortykosterydów. Częstość takich działań jest nieznana. Pacjenci i (lub) ich opiekunowie powinni być zachęceni do skontaktowania się z lekarzem, jeśli pojawiają się objawy psychiczne, szczególnie jeśli podejrzewa się u pacjenta nastrój depresyjny lub myśli samobójcze. Pacjenci i (lub) ich opiekunowie powinni mieć świadomość potencjalnych skutków psychicznych, które mogą wystąpić po zmniejszeniu dawki kortykosteroidów lub bezpośrednio po zaprzestaniu ich stosowania.

Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając stosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u pacjentów z istniejącymi obecnie lub stwierdzonymi w wywiadzie ciężkimi zaburzeniami afektywnymi, które występowały u nich samych lub u ich krewnych pierwszego stopnia pokrewieństwa. Należą do nich: choroba depresyjna lub maniako-depresyjna oraz przebyta psychoza steroidowa.

Konieczne jest częste monitorowanie pacjentów w przypadku występujących lub stwierdzonych w wywiadzie ciężkich zaburzeń afektywnych (szczególnie w przypadku przebytej psychozy steroidowej).

#### Wpływ na układ nerwowy

Należy zachować ostrożność podczas stosowania kortykosteroidów u pacjentów z napadami drgawek.

Należy zachować ostrożność, jeśli pacjent choruje na miastenię (patrz też rozdział o miopatii pod: *Wpływ na kości i mięśnie*).

Odnotowano przypadki tłuszczakowatości nadtwardówkowej u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy, zwykle w przypadku długotrwałego stosowania dużych dawek.

W związku z podawaniem dooponowym i (lub) nadtwardówkowym zgłaszano poważne zdarzenia medyczne (patrz punkt 4.3).

#### Wpływ na oczy

Ze względu na ryzyko perforacji rogówki należy zachować ostrożność podczas stosowania kortykosteroidów w zakażeniu gałki ocznej wywołanym wirusem *herpes simplex*. Konieczne jest częste monitorowanie pacjentów z jaskrą (lub z jaskrą stwierdzoną w wywiadzie rodzinnym).

Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może powodować zaćmę podtorebkową tylną i zaćmę jądrową (szczególnie u dzieci), wytrzeszcz oraz zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, co może prowadzić do jaskry i ewentualnego późniejszego uszkodzenia nerwu wzrokowego. U pacjentów przyjmujących glukokortykoidy może wzrastać częstość występowania wtórnych grzybiczych i wirusowych zakażeń oczu.

Leczenie kortykosteroidami wiąże się z wystąpieniem centralnej retinopatii surowiczej, która może prowadzić do odwarstwienia siatkówki.

#### Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

#### Wpływ na serce

Glukokortykoidy powodują działania niepożądane w obrębie układu sercowo-naczyniowego, takie jak dyslipidemia oraz wysokie ciśnienie krwi. W związku z tym stosowanie dużych dawek oraz długotrwałe leczenie glukokortykoidami może predysponować pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych również do innych działań niepożądanych obejmujących układ sercowo-naczyniowy. Dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania kortykosteroidów u tych pacjentów, zwracając szczególną uwagę na czynniki ryzyka; w razie potrzeby należy monitorować czynność serca. Stosowanie małych dawek oraz schematu podawania co drugi dzień może przyczynić się do zmniejszenia występowania powikłań związanych z terapią kortykosteroidami.

W następstwie szybkiego dożylnego podania dużych dawek soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu (ponad 0,5 g w ciągu mniej niż 10 minut) zgłaszano przypadki zaburzeń rytmu serca i (lub) zapaści, i (lub) zatrzymania krążenia. Podczas podawania takich dawek lub po ich podaniu obserwowano również występowanie bradykardii, jednak mogło to być spowodowane czymś innym niż szybkość lub czas trwania wlewu.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; powinny one być wykorzystywane tylko w krytycznych przypadkach – jeśli pacjent ma zastoinową niewydolność serca. Konieczne jest częste monitorowanie pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po niedawno przeżytym zawale serca (zgłaszano przypadki pęknięcia mięśnia sercowego).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów przyjmujących leki nasercowe takie jak digoksyna ze względu na występowanie zaburzeń elektrolitowych i (lub) utratę potasu spowodowane stosowaniem sterydów (patrz punkt 4.8).

### Wpływ na układ naczyniowy

Należy zachować ostrożność podczas stosowania kortykosteroidów u pacjentów z wysokim ciśnieniem krwi.

Podczas stosowania kortykosteroidów zgłaszano występowanie zakrzepicy, w tym żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W związku z tym kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują zaburzenia zakrzepowo-zatorowe lub którzy mogą być skłonni do ich wystąpienia.

### Wpływ na przewód pokarmowy

Nie ma zgodności odnośnie do tego, czy wrzody trawienne pojawiające się podczas leczenia spowodowane są stosowaniem kortykosteroidów. Leczenie glukokortykoidami może maskować objawy wrzodów trawiennych, co umożliwi powstanie perforacji lub krwawienia bez zauważalnego bólu. Leczenie glukokortykoidami może również maskować zapalenie otrzewnej lub inne oznaki i objawy związane z zaburzeniami ze strony układu pokarmowego takie jak: perforacja, niedrożność lub zapalenie trzustki.

W połączeniu z NLPZ wzrasta ryzyko rozwoju choroby wrzodowej żołądka i jelit.

Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając stosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u pacjentów z następującymi stanami chorobowymi, w których to stanach konieczne jest częste monitorowanie pacjenta:

- wrzodziejące zapalenie okrężnicy,
- perforacja, ropień lub inne zakażenia ropne,
- zapalenie uchyłków jelit,
- świeże zespolenie jelitowe,
- choroba wrzodowa.

Duże dawki kortykosteroidów mogą powodować ostre zapalenie trzustki.

### Wpływ na wątrobę i drogi żółciowe

Cykliczne, przerywane podawanie metyloprednizolonu drogą dożylną (zazwyczaj w dawce początkowej wynoszącej  $\geq 1$ g na dobę), może spowodować wywołane przez lek uszkodzenie wątroby, w tym ostre zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Zgłaszano rzadko występujące przypadki hepatotoksyczności. Objawy mogą wystąpić po kilku tygodniach lub później. W większości przypadków zdarzenia niepożądane ustępowały po przerwaniu leczenia. Z tego względu konieczna jest odpowiednia obserwacja.

### Wpływ na kości i mięśnie

Opisywano występowanie ostrej miopatii w związku z zastosowaniem dużych dawek kortykosteroidów. Najczęściej występuje ona u pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (np. miastenia) oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie środki antycholinergiczne, takie jak blokery nerwowo-mięśniowe (np. pankuronium). Ten rodzaj ostrej miopatii ma charakter uogólniony i może obejmować mięśnie oka oraz mięśnie oddechowe, a także prowadzić do niedowładu czterokończynowego. Może wystąpić podwyższenie aktywności kinazy kreatynowej. Uzyskanie klinicznego wyleczenia może zająć kilka tygodni lub lat.

Osteoporoza jest częstym, choć rzadko rozpoznawanym działaniem niepożądanym długotrwałego leczenia dużymi dawkami glukokortykoidów.

### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

#### Twardzinowy przełom nerkowy

U pacjentów z twardziną układową wymagane jest zachowanie ostrożności ze względu na zwiększoną częstość występowania twardzinowego przełomu nerkowego (o możliwym śmiertelnym przebiegu) z nadciśnieniem tętniczym i zmniejszeniem wytwarzania moczu obserwowanym po podaniu



kortykosteroidów, w tym metyloprednizolonu). Dlatego należy rutynowo sprawdzać ciśnienie krwi i czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy). Jeśli podejrzewa się wystąpienie przełomu nerkowego, należy starannie kontrolować ciśnienie krwi.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania kortykosteroidów u pacjentów z niewydolnością nerek.

#### Badania diagnostyczne

Średnie i duże dawki hydrokortyzonu i kortyzonu mogą podwyższać ciśnienie krwi, zwiększać retencję sodu i wody oraz wydalanie potasu. Działania takie są rzadkie i występują tylko po stosowaniu dużych dawek syntetycznych pochodnych. Może być konieczne ograniczenie użycia soli i przyjmowanie suplementów potasu. Wszystkie kortykosteroidy zwiększają wydalanie wapnia.

#### Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Ogólnoustrojowe kortykosteroidy nie są wskazane i dlatego nie powinny być stosowane w leczeniu urazowego uszkodzenia mózgu; wieloośrodkowe badanie kliniczne wykazało zwiększoną śmiertelność po 2 tygodniach i po 6 miesiącach od urazu u pacjentów, którzy otrzymali metyloprednizolon w porównaniu do placebo. Związek przyczynowo-skutkowy dotyczący podawania tym pacjentom metyloprednizolonu nie został ustalony.

#### Inne ostrzeżenia

Należy zachować ostrożność podczas długotrwałej terapii kortykosteroidami u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ takie leczenie może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia osteoporozy, jak również ze zwiększeniem ryzyka zatrzymania płynów, co może potencjalnie powodować rozwój nadciśnienia tętniczego.

Jednoczesne stosowanie metyloprednizolonu i fluorochinolonów zwiększa ryzyko zerwania ścięgien, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Powikłania terapii glukokortykoidami zależą od wielkości dawki i czasu trwania leczenia. W celu podjęcia decyzji, czy pacjent będzie leczony w schemacie codziennym czy przerywanym należy rozważyć działania niepożądane i korzyści indywidualnie dla każdego pacjenta w odniesieniu do dawki i czasu trwania leczenia.

Należy stosować możliwie najniższą dawkę kortykosteroidów niezbędną do leczenia choroby. Jeśli możliwe jest zredukowanie dawki, powinno się ono odbywać stopniowo.

Po podaniu kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym zgłaszano przełom w przebiegu guza chromochłonnego, niekiedy zakończony zgonem. Kortykosteroidy należy stosować tylko po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w przypadku pacjentów, u których podejrzewa się lub stwierdzono występowanie guza chromochłonnego.

#### Dzieci i młodzież

Należy starannie obserwować wzrost i rozwój niemowląt i dzieci poddawanych długotrwałemu leczeniu kortykosteroidami. U dzieci poddawanych długotrwałemu leczeniu glukokortykoidami w podzielonych dawkach dobowych może dojść do zahamowania wzrostu. Takie leczenie powinno być ograniczone tylko do ostrych przypadków. Tego działania niepożądanego można zwykle uniknąć lub je zminimalizować, stosując schemat podawania co drugi dzień.

Niemowlęta i dzieci poddane długotrwałemu leczeniu kortykosteroidami są szczególnie narażone na wystąpienie zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego.

Duże dawki kortykosteroidów mogą powodować zapalenie trzustki u dzieci.

Każda fiołka zawiera sód:

125 mg: mniej niż 1 mmol (23 mg) „nie zawiera sodu”  
250 mg: 1,15 mmol (26,58 mg)  
500 mg: 2,31 mmol (53,18 mg)  
1000 mg: 7,29 mmol (167,59 mg)

Należy mieć to na uwadze u pacjentów na diecie z kontrolowaną zawartością sodu.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji**

Metyloprednizolon jest substratem enzymu cytochromu P450, który jest metabolizowany głównie przez enzym CYP3A4. CYP3A4 jest najważniejszym enzymem podrodziny CYP, najbardziej rozpowszechnionym w wątrobie ludzi dorosłych. Katalizuje on 6 beta-hydroksylację steroidów i jest niezbędny na początkowym etapie przemian metabolicznych endogennych i syntetycznych kortykosteroidów. Wiele innych substancji jest również substratami dla CYP3A4, a niektóre z nich (w tym inne substancje lecznicze) zmieniają metabolizm glikokortykoidów poprzez indukcję lub hamowanie enzymu CYP3A4.

Inhibitory CYP3A4: substancje lecznicze, które hamują aktywność CYP3A4 zwykle powodują zmniejszenie klirensu wątrobowego i zwiększenie we krwi stężenia substancji leczniczych działających jako substraty CYP3A4, takich jak metyloprednizolon. Jeśli pacjent stosuje również inhibitor CYP3A4, dawka metyloprednizolonu może wymagać modyfikacji w celu uniknięcia toksycznego działania steroidu.

Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.

Leki należące do tej klasy obejmują: erytromycynę, klarytromycynę, troleandomycynę, ketokonazol, itrakonazol, izoniazyd, diltiazem, aprepitant, fosaprepitant, inhibitory proteazy HIV (np. indynawir i rytonawir), cyklosporynę i etynyloestradiol/noretysteron. Sok grejpfrutowy jest również inhibitorem CYP3A4.

Inhibitory CYP3A4: substancje lecznicze, które indukują aktywność CYP3A4 zwykle powodują zwiększenie klirensu wątrobowego i zmniejszenie we krwi stężenia substancji leczniczych działających jako substraty CYP3A4. Jednoczesne użycie z induktorami CYP3A4 może wymagać zwiększenia dawki metyloprednizolonu w celu uzyskania pożądanej odpowiedzi na leczenie.

Leki należące do tej klasy obejmują: ryfampicynę, karbamazepinę, fenobarbital i fenytoinę.

Substraty CYP3A4: kiedy pacjent stosuje również inny substrat CYP3A4, klirens wątrobowy metyloprednizolonu może być hamowany lub indukowany, a dawkowanie musi zostać odpowiednio zmodyfikowane. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z jedną z substancji leczniczych może wzrosnąć podczas ich równoczesnego stosowania.

Jednoczesne stosowanie metyloprednizolonu i takrolimusu może spowodować zmniejszenie stężenia takrolimusu.

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny i metyloprednizolonu powoduje wzajemne hamowanie metabolizmu tych leków, co może prowadzić do zwiększenia w osoczu stężenia jednego lub obu tych leków. W związku z tym działania niepożądane występujące w monoterapii tymi lekami mogą częściej pojawiać się podczas terapii skojarzonej. Podczas jednoczesnego stosowania metyloprednizolonu i cyklosporyny zgłaszano występowanie drgawek.

Kortykosteroidy mogą powodować przyspieszenie metabolizmu inhibitorów proteazy HIV oraz zmniejszenie ich stężenia w osoczu.

Metyloprednizolon może mieć wpływ na tempo acetylacji i klirensu izoniazydu.

Inne działania niż te zależne od CYP3A4: inne działania oraz interakcje związane ze stosowaniem metyloprednizolonu przedstawiono poniżej w Tabeli 1.

**Tabela 1. Inne ważne interakcje/działania związane z jednoczesnym stosowaniem metyloprednizolonu oraz innych substancji leczniczych.**

| Klasa lub rodzaj leku<br>- substancja lecznicza lub<br>inna substancja                   | Interakcja/działanie   |
|--|--|
| Leki przeciwbakteryjne<br>- Fluorochinolony  | Jednoczesne stosowanie fluorochinolonów i glikokortykoidów zwiększa ryzyko pęknięcia ścięgien, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.  |
| Doustne leki przeciwzakrzepowe   | Metyloprednizolon wpływa w różny sposób na doustne leki przeciwzakrzepowe. Obserwowano zarówno zwiększenie, jak i osłabienie działania przeciwzakrzepowego podczas jednoczesnego podawania leków przeciwzakrzepowych i kortykosteroidów. Dlatego konieczne jest monitorowanie krzepliwości krwi w celu utrzymania pożądanego działania przeciwzakrzepowego.  |
| Leki przeciwocholinergiczne<br>- środki blokujące<br>przewodnictwo nerwowo-<br>mięśniowe | Kortykosteroidy mogą modyfikować działanie leków przeciwocholinergicznych.<br>1) Zgłaszano występowanie ostrej miopatii podczas jednoczesnego stosowania dużych dawek kortykosteroidów i leków przeciwocholinergicznych, takich jak leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (dodatkowe informacje, patrz punkt 4.4: Wpływ na kości i mięśnie).<br>2) Zgłaszano występowanie antagonizmu przeżywalności nerwowo-mięśniowego pankuronium i wekuronium u pacjentów leczonych kortykosteroidami. Jest to oczekiwana interakcja z dowolnym, stosowanym równocześnie kompetycyjnym środkiem blokującym przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. |
| Inhibitory cholinoesterazy   | Steroidy mogą zmniejszać wpływ inhibitorów cholinoesterazy u pacjentów z miastenią.  |
| Leki hipoglikemizujące   | W związku z tym, że kortykosteroidy mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi, dawki leków przeciwcukrzycowych mogą wymagać dostosowania.  |

|  |  |
|--|--|
| Leki przeciwnadciśnieniowe   | Kortykosteroidy znoszą działanie hipotensyjne wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych.  |
| Inhibitory aromatazy<br>- aminoglutetymid  | Aminoglutetymid – wywołuje supresję czynności nadnerczy co może zaostrzyć zmiany hormonalne wywołane przez długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami.  |
| Leki immunosupresyjne  | Metylprednizolon wykazuje addytywne działanie immunosupresyjne, kiedy podawany jest jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi, co może zwiększać zarówno działanie terapeutyczne, jak i działania niepożądane.   |
| Mifepriston  | Działanie kortykosteroidów może być zmniejszone przez 3-4 dni po zastosowaniu mifepristonu.  |
| Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)<br>- Aspiryna (kwas acetylosalicylowy) w dużych dawkach | 1) Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia i owrzodzeń w obrębie przewodu pokarmowego.<br>2) Metylprednizolon może zwiększać klirens kwasu acetylosalicylowego stosowanego w dużych dawkach. Wzrost stężenia w surowicy salicylanu po odstawieniu metyloprednizolonu może prowadzić do nasilenia toksycznego działania salicylanów. |
| Leki powodujące zmniejszenie stężenia potasu   | Podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidów i środków zmniejszających stężenie potasu (takich jak diuretyki, amfoterycyna B, leki przeczyszczające) pacjenci powinni być obserwowani pod kątem ryzyka hipokaliemii. Ryzyko hipokaliemii zwiększa się również w przypadku jednoczesnego stosowania kortykosteroidów i ksantenu, glikozydów nasercowych lub agonistów receptorów beta-2.                               |

#### Niezgodności farmaceutyczne

W celu uniknięcia niezgodności i problemów ze stabilnością zaleca się podawanie soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu oddzielnie w stosunku do innych leków podawanych dożylnie. Do leków, które są fizycznie niezgodne z roztworem soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu należą: allopurinol sodu, chlorowodorek doksapramu, tigeceklina i chlorowodorek diltiazemu. Niezgodności nie ograniczają się do tych leków, ale dotyczą także m.in. glukonianu wapnia, bromku wekuronium, bromku rokuronium, cisatracurium, glikopirołanu i propofolu (dodatkowe informacje, patrz punkt 6.2).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Zdolność kortykosteroidów do przenikania przez łożysko zależy od konkretnego rodzaju leku, jednakże metyloprednizolon przenika przez łożysko.

Podawanie kortykosteroidów ciężarnym zwierzętom może powodować nieprawidłowości rozwojowe płodu, w tym: rozszczep podniebienia, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu oraz może wpływać na rozwój mózgu i rozwój płodu. Nie ma dowodów na to, że kortykosteroidy powodują zwiększoną częstość występowania wad wrodzonych u ludzi, takich jak rozszczep podniebienia. Jednakże w przypadku podawania przez długi okres czasu lub kilkakrotnie w czasie ciąży kortykosteroidy mogą zwiększać ryzyko występowania wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu.

Niedoczynność kory nadnerczy, może teoretycznie wystąpić u noworodka w następstwie prenatalnej ekspozycji na kortykosteroidy ale zwykle ustępuje samoistnie po porodzie i rzadko jest istotna klinicznie. Niemowlęta urodzone przez matki, które otrzymały znaczne dawki kortykosteroidów w czasie ciąży należy uważnie obserwować i ocenić ich stan pod kątem występowania objawów niewydolności nadnerczy. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków, kortykosteroidy powinny być przepisywane tylko wtedy, gdy korzyści dla matki i dziecka przeważają nad potencjalnym ryzykiem. Gdy stosowanie kortykosteroidów jest absolutnie niezbędne, w przypadku prawidłowych ciąż pacjentki można leczyć podobnie tak jakby nie były w stanie ciąży.

Występowanie zaćmy obserwowano u niemowląt matek, które poddane były długotrwałemu leczeniu kortykosteroidami w czasie ciąży.

#### Karmienie piersią

Kortykosteroidy przenikają w niewielkiej ilości do mleka ludzkiego. Jednakże jest mało prawdopodobne by dawki do 40 mg metyloprednizolonu na dobę wpływały ogólnoustrojowo na niemowlę.

U niemowląt, których matki przyjmowały większe dawki niż 40 mg w pewnym stopniu może wystąpić supresja czynności nadnerczy, ale korzyści z karmienia piersią powinny raczej przeważać nad potencjalnym ryzykiem.

#### Płodność

Nie ma dowodów na to, że kortykosteroidy upośledzają płodność. U kobiet leczenie kortykosteroidami może powodować zaburzenia miesiączkowania.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Wpływ kortykosteroidów na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie został kompleksowo zbadany. Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, zaburzenia równowagi, zaburzenia widzenia i zmęczenie mogą wystąpić w związku ze stosowaniem kortykosteroidów. Jeśli takie działania wystąpią, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane zostały przedstawione poniżej w Tabeli 2 według klasy układów narządów i częstotliwości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 2: Działania niepożądane według klas układów narządów oraz częstotliwości.**

| <b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>                                | <b>Częstotliwość</b>     | <b>Działania niepożądane</b>  |
|--|--------------------------|---|
| <i>Nowotwory: łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i> | <i>Częstość nieznana</i> | Zespół rozpadu guza, mięsak Kaposiego   |
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>                                    | <i>Często</i>            | Zakażenia (patrz punkt 4.4)   |
|  | <i>Częstość nieznana</i> | Zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4)   |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>                                    | <i>Częstość nieznana</i> | Leukocytoza   |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>                                    | <i>Częstość nieznana</i> | Reakcje nadwrażliwości na leki (w tym reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne) |

|  |                          |  |
|--|--------------------------|--|
|  |                          | z zapaścią lub bez, zatrzymanie akcji serca, skurcz oskrzeli)  |
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>        | <i>Często</i>            | Hamowanie wydzielania ACTH i kortyzolu przez własny organizm (podczas długotrwałego leczenia), choroba Cushinga  |
|  | <i>Częstość nieznana</i> | Niedoczynność przysadki, zespół odstawienia sterydów   |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> | <i>Często</i>            | Zatrzymywanie sodu i płynów w organizmie   |
|  | <i>Częstość nieznana</i> | Upośledzona tolerancja glukozy, zasadowica hipokaliemiczna, dyslipidemia, kwasica metaboliczna, wzrost zapotrzebowania na insulinę (lub doustne leki hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą), ujemny bilans azotu (ze względu na katabolizm białek), podwyższone stężenie mocznika we krwi, zwiększenie apetytu (co może prowadzić do wzrostu masy ciała), stłuszczenie, lipomatoza nadtwardówkowa |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>               | <i>Często</i>            | Obniżenie nastroju, euforia. U dzieci najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zmiany nastroju, zaburzenia zachowania, bezsenność i rozdrażnienie.   |
|  | <i>Częstość nieznana</i> | Zmiany nastroju, uzależnienie psychiczne, myśli samobójcze, zaburzenia psychotyczne (w tym mania, urojenia, omamy i schizofrenia lub jej zaostrenie), dezorientacja, zaburzenia psychiczne, niepokój, zmiana osobowości, zaburzenia zachowania, bezsenność, drażliwość   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         | <i>Częstość nieznana</i> | Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe (z obecnością tarczy zastoinowej [łagodny wzrost ciśnienia śródczaszkowego]), drgawki, niepamięć, zaburzenia poznawcze, zawroty głowy, bóle głowy  |

|   |                          |  |
|---|--------------------------|--|
| <b>Zaburzenia oka</b>   | <i>Często</i>            | Zaćma  |
|   | <i>Częstość nieznana</i> | Wytrzeszcz, jaskra, centralna retinopatia surowicza, ścięczenie rogówki, ścięczenie twardówki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego z możliwym uszkodzeniem nerwu wzrokowego, zaostrenie choroby wirusowej lub grzybiczej oczu, nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4)                      |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     | <i>Częstość nieznana</i> | Zaburzenia równowagi   |
| <b>Zaburzenia serca</b>   | <i>Częstość nieznana</i> | Zastoinowa niewydolność serca (u pacjentów podatnych), zaburzenia rytmu serca  |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  | <i>Często</i>            | Nadciśnienie tętnicze  |
|   | <i>Częstość nieznana</i> | Niedociśnienie tętnicze, zdarzenia zakrzepowe  |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | <i>Częstość nieznana</i> | Czkawka, zatorowość płucna   |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | <i>Często</i>            | Wrzód trawienny (który może krwawić oraz ulegać perforacji)  |
|   | <i>Częstość nieznana</i> | Krwawienie w obrębie żołądka, perforacja jelit, zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej (patrz punkt 4.4), wrzodziejącego zapalenie przełyku, zapalenie przełyku, ból brzucha, obrzęk brzucha, biegunka, niestrawność, nudności, kandydoza przełyku, wymioty, nieprzyjemny smak w ustach |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           | <i>Częstość nieznana</i> | Zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           | <i>Często</i>            | Siniaki, zanik skóry, trądzik  |
|   | <i>Częstość nieznana</i> | Obrzęk naczynioruchowy, wybroczyny, teleangiektazja, rozstępy, odbarwienie lub przebarwienie skóry, nadmierne owłosienie, wysypka, rumień, świąd, pokrzywka, nadmierne pocenie się   |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              | <i>Często</i>            | Opóźnienie wzrostu (u dzieci), osteoporoza, osłabienie mięśni  |
|   | <i>Częstość nieznana</i> | Martwica kości, patologiczne   |

|  |                          |  |
|--|--------------------------|--|
|  |                          | złamania, zanik mięśni, miopatia, artropatia neuropatyczna, ból stawów, ból mięśni   |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>           | <i>Częstość nieznana</i> | Twardzinowy przełom nerkowy*   |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>      | <i>Częstość nieznana</i> | Nieregularne miesiączki, brak miesiączki   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> | <i>Często</i>            | Nieprawidłowe gojenie się ran  |
|  | <i>Częstość nieznana</i> | Reakcje skórne w miejscu podania, obrzęki obwodowe, zmęczenie, złe samopoczucie, objawy odstawienia leku   |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                       | <i>Często</i>            | Obniżone stężenie potasu we krwi   |
|  | <i>Częstość nieznana</i> | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, upośledzenie tolerancji węglowodanów, podwyższone stężenie wapnia w moczu, hamowanie odczynów testów skórnych |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>   | <i>Częstość nieznana</i> | Pęknięcie ścięgna (zwłaszcza ścięgna Achillesa), złamanie kompresyjne kręgosłupa   |

\* Występowanie twardzinowego przełomu nerkowego różni się w poszczególnych podgrupach pacjentów. Największe ryzyko występuje u pacjentów z uogólnioną postacią twardziny układowej. Ryzyko jest najmniejsze u pacjentów z ograniczoną postacią twardziny układowej (2%) i z młodzieńczą postacią twardziny układowej (1%).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma zespołu klinicznego odpowiadającego ostremu przedawkowaniu kortykosteroidów. Zgłoszenia dotyczące wystąpienia ostrej toksyczności i (lub) zgonu z powodu przedawkowania kortykosteroidów są



rzadkie. Nie ma swoistego antidotum. W przypadku przedawkowania należy zastosować konwencjonalne leczenie podtrzymujące funkcje życiowe oraz leczenie objawowe. Metyloprednizolon podlega dializie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Glukokortykosteroidy, kod ATC: H02AB04

Metyloprednizolon jest silnym steroidem przeciwzapalnym. Jego działanie przeciwzapalne jest silniejsze niż działanie prednizolonu, a także powoduje mniejszą retencję sodu i wody niż prednizolon.

Metaboliczne i przeciwzapalne działanie soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu jest podobne do działania metyloprednizolonu. Obie substancje lecznicze są równoważne pod względem aktywności biologicznej przy podawaniu pozajelitowym oraz w ilościach równomolowych.

Działanie podanej dożylnie soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu, obliczone na podstawie zmniejszenia liczby eozynofili, jest co najmniej czterokrotnie większe niż działanie soli sodowej bursztynianu hydrokortyzonu. To samo dotyczy działania podanego doustnie metyloprednizolonu i hydrokortyzonu.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka metyloprednizolonu jest liniowa i nie zależy od drogi podania.

Stężenie metyloprednizolonu w osoczu mierzono za pomocą chromatografii cieczowej (HPLC). Po domięśniowym podaniu 40 mg soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu u 14 zdrowych dorosłych mężczyzn średnie maksymalne stężenie w osoczu po upływie godziny wynosiło 454 ng/ml. Po 12 godzinach stężenie metyloprednizolonu w osoczu zmniejszyło się do 31,9 ng/ml. Nie wykryto metyloprednizolonu w osoczu po 18 godzinach od chwili podania. Na podstawie obszaru pod krzywą (AUC) pełne wchłanianie podanej domięśniowo soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu okazało się równoważne względem wartości po podaniu dożylnym.

Wyniki badań pokazały, że estryfikowane postacie soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu są szybko i całkowicie przekształcane w postać aktywną, metyloprednizolon, niezależnie od drogi podania. Stopień wchłaniania niezwiązanego metyloprednizolonu okazał się równoważny po podawaniu dożylnym i domięśniowym oraz znacznie wyższy niż po podawaniu doustnym metyloprednizolonu w postaci roztworu doustnego i tabletek. Metyloprednizolon ulega rozległej dystrybucji w tkankach, przenika przez barierę krew-mózg oraz przenika do mleka matki. Około 77% metyloprednizolonu wiąże się z białkami osocza u ludzi.

Metyloprednizolon jest metabolizowany w wątrobie człowieka do nieaktywnych metabolitów, z których najważniejsze to 20-alfa-hydroksymetyloprednizolon i 20-beta-hydroksymetyloprednizolon. Metabolizm wątrobowy zachodzi głównie przy udziale enzymu CYP3A4 (interakcje dotyczące metabolizmu przy udziale CYP3A4, patrz punkt 4.5).

Średni okres półtrwania metyloprednizolonu w fazie eliminacji waha się od 1,8 do 5,2 godzin. Pozorna objętość dystrybucji metyloprednizolonu wynosi około 1,4 ml/kg, a jego całkowity klirens wynosi około 5-6 ml/min/kg mc.

Podobnie jak inne substraty CYP3A4, metyloprednizolon może być również substratem dla transportera ABC (glikoproteina P). Może to mieć znaczenie dla dystrybucji tkankowej oraz interakcji z innymi substancjami leczniczymi.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z niewydolnością nerek. Metyloprednizolon podlega hemodializie.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W oparciu o konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa i badania toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek nie stwierdzono nieoczekiwanych zagrożeń. Działania toksyczne obserwowane w badaniach z wielokrotnymi dawkami są działaniami, które są oczekiwane w przypadku ciągłej ekspozycji na egzogenne steroidy kory nadnerczy.

#### Potencjał mutagenny

Nie stwierdzono oznak możliwości powodowania mutacji genetycznych i chromosomowych w ograniczonych badaniach prowadzonych z zastosowaniem komórek bakterii i ssaków.

#### Potencjał rakotwórczy

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt w celu oceny potencjału rakotwórczego, ze względu na to, że lek jest przeznaczony do krótkotrwałego stosowania. W badaniach przeprowadzonych do tej pory nie stwierdzono oznak wskazujących na rakotwórcze działanie leku.

#### Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Badania dotyczące wpływu na rozród i rozwój potomstwa u zwierząt nie zostały przeprowadzone w celu szczegółowej oceny możliwości występowania zaburzeń płodności.

Nie ma dowodów wskazujących by kortykosteroidy zaburzały płodność.

Obserwowano zwiększoną częstość występowania rozszczipu podniebienia u potomstwa myszy, którym w czasie ciąży podawano metyloprednizolon w dawkach podobnych do zwykle stosowanych u ludzi w terapii doustnej.

Obserwowano zwiększoną częstość występowania wad układu krążenia i zmniejszenie masy ciała u potomstwa szczurów, którym podawano metyloprednizolon w dawce która była podobna do zwykle stosowanej u ludzi w terapii doustnej ale była toksyczna dla samic. Natomiast w innym badaniu nie zaobserwowano działań teratogennych u szczurów po zastosowaniu dawek <1-18 razy mniejszych niż zazwyczaj stosowanych w terapii doustnej u ludzi.

Obserwowano zwiększoną częstość występowania śmierci płodu oraz różne nieprawidłowości w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i układu kostnego u potomstwa królików, którym podawano metyloprednizolon w dawkach, które były mniejsze niż zwykle stosowane u ludzi. Znaczenie tych danych w odniesieniu do ryzyka występowania wad rozwojowych u noworodków u ludzi, których matki były leczone metyloprednizolonem w czasie ciąży nie jest znane. Marginesy bezpieczeństwa w odniesieniu do zgłoszonych działań teratogennych nie są znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

sodu diwodorofosforan dwuwodny  
disodu wodorofosforan bezwodny  
sodu wodorotlenek

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Zgodność roztworów soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu po podaniu dożylnym oraz ich stabilność osobno i w mieszaninach z innymi lekami do podawania dożylnego zależy od pH, stężenia, czasu i temperatury roztworu oraz rozpuszczalności metyloprednizolonu. W celu uniknięcia niezgodności i problemów ze stabilnością produkt Metypred (sól sodowa bursztynianu metyloprednizolonu) musi być, w miarę możliwości, podawany oddzielnie w stosunku do innych substancji leczniczych stosowanych dożylnie (dodatkowe informacje, patrz punkt 4.5).

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Stabilnością chemiczną i fizyczną w trakcie używania przygotowanego roztworu i rozcieńczeń wykazano, że roztwór należy zużyć natychmiast lub w krótkim czasie po rozpuszczeniu/rozcieńczeniu. Przygotowane roztwory oraz rozcieńczenia nie powinny być przechowywane w lodówce. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwierania/rozpuszczania/rozcieńczania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać fiołki w oryginalnym opakowaniu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej i wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

125 mg: Wielkość opakowania: 1 x 4 ml fiołka

250 mg: Wielkość opakowania: 1 x 10 ml fiołka

500 mg: Wielkość opakowania: 1 x 20 ml fiołka

1000 mg: Wielkość opakowania: 1 x 30 ml fiołka

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Metypred 125 mg, 250 mg, 500 mg i 1000 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest rozpuszczany w sterylnej wodzie do wstrzykiwań. Niniejszy produkt leczniczy może być podawany dożylnie lub domięśniowo; preferowaną metodą użycia doraźnego jest wstrzyknięcie dożylne w odpowiednim przedziale czasu. Podczas dożylnego podawania dużych dawek produkt należy podawać przez okres co najmniej 30 minut. Dawki do 250 mg powinny być podawane dożylnie przez okres co najmniej 5 minut.

### Przygotowywanie roztworu do wstrzykiwań (rozpuszczanie)

| Rozpuszczalniki i stężenia | Moc dawki produktu Metypred |            |            |            |
|----------------------------|-----------------------------|------------|------------|------------|
|                            | 125 mg                      | 250 mg     | 500 mg     | 1000 mg    |
| Woda do wstrzyknięć        | 2,1 ml                      | 4 ml       | 8 ml       | 16 ml      |
| Stężenie roztworu          | 62,5 mg/ml                  | 62,5 mg/ml | 62,5 mg/ml | 62,5 mg/ml |

Do wlewów dożylnych, wstępnie przygotowany roztwór może być rozcieńczony przy pomocy 5% dekstrozy w wodzie, izotonicznego roztworu soli fizjologicznej lub 5% dekstrozy w izotonicznym roztworze soli fizjologicznej.

### Przygotowywanie roztworu do wlewów (rozcieńczanie)

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>Dekstroza 5%</b>             | Rozcieńczyć 2 ml przygotowanego roztworu 62,5 mg/ml w 100 ml rozpuszczalnika do wlewów. |
| Stężenie roztworu               | 1,25 mg/ml  |
| <b>NaCl 0,9%</b>                | Rozcieńczyć 2 ml przygotowanego roztworu 62,5 mg/ml w 100 ml rozpuszczalnika do wlewów. |
| Stężenie roztworu               | 1,25 mg/ml  |
| <b>Dekstroza 5% w NaCl 0,9%</b> | Rozcieńczyć 2 ml przygotowanego roztworu 62,5 mg/ml w 100 ml rozpuszczalnika do wlewów. |
| Stężenie roztworu               | 1,25 mg/ml  |

Otrzymane roztwory należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Aby uniknąć problemów dotyczących niezgodności z innymi lekami, niniejszy produkt leczniczy należy podawać oddzielnie i jedynie we wspomnianych roztworach.

Instrukcje dotyczące usuwania: wyrzucić niewykorzystany roztwór.

Leki do podawania pozajelitowego należy przed użyciem skontrolować wizualnie pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień, o ile pozwala na to roztwór i opakowanie. Produkt leczniczy nie może być stosowany po upływie okresu trwałości. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlandia

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

125 mg: Pozwolenie nr: 22146

250 mg: Pozwolenie nr: 22147

500 mg: Pozwolenie nr: 22148

1000 mg: Pozwolenie nr: 22149

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.10.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05.04.2019