

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methylprednisolone Sopharma, 40 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Methylprednisolone Sopharma, 250 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Methylprednisolone Sopharma, 40 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu wstrzykiwań:

1 ampułka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera 40 mg metyloprednizolonu w postaci metyloprednizolonu sodu bursztynianu oraz 1 ampułkę z 1 ml wody do wstrzykiwań.

Methylprednisolone Sopharma, 250 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:

1 ampułka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera 250 mg metyloprednizolonu w postaci metyloprednizolonu sodu bursztynianu oraz 1 ampułkę z 5 ml wody do wstrzykiwań.

Lek zawiera sód w ilości mniejszej niż 1 mmol (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub prawie biały proszek liofilizowany.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Glikokortykosteroidy powinny być stosowane tylko objawowo, z wyjątkiem przypadków zaburzeń endokrynologicznych, kiedy są stosowane w leczeniu substytucyjnym.

Zaburzenia endokrynologiczne

- pierwotna lub wtórna niedoczynność kory nadnerczy (w określonych okolicznościach, w skojarzeniu z mineralokortykosteroidami)
- ostra niedoczynność kory nadnerczy (może być konieczne podawanie w skojarzeniu z mineralokortykosteroidami)
- leczenie wstrząsu: wywołanego niewydolnością kory nadnerczy, albo wstrząsu nieodpowiadającego na konwencjonalne leczenie, w razie potwierdzenia lub podejrzenia niewydolności kory nadnerczy (w przypadkach kiedy niewskazane jest podanie mineralokortykosteroidów)

- przed zabiegami chirurgicznymi oraz w przypadku ciężkiej choroby lub urazu, u pacjentów ze zdiagnozowaną niewydolnością kory nadnerczy lub zmniejszonym poziomem hormonów nadnerczy
- wrodzony przerost nadnerczy
- nieropne zapalenie tarczycy
- hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej

Choroby reumatyczne

Leczenie wspomagające do krótkotrwałego stosowania w czasie epizodu zaostrzenia lub pogorszenia stanu zdrowia w przebiegu:

- pourazowej choroby zwyrodnieniowej stawów
- zapalenia błony maziowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów
- reumatoidalnego zapalenia stawów, w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów
- ostrego i podostrego zapalenia kaletki maziowej
- zapalenia nadkłykcia
- ostrego nieswoistego zapalenia pochewki ścięgna
- ostrego dnawego zapalenia stawów
- łuszczycowego zapalenia stawów
- zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Układowe choroby tkanki łącznej

W okresie zaostrzenia lub jako leczenie podtrzymujące w przebiegu:

- tocznia rumieniowatego układowego (i zapalenia nerek w przebiegu tocznia)
- ostrego reumatycznego zapalenia mięśnia sercowego
- układowego zapalenia wielomięśniowego i zapalenia skórno-mięśniowego
- guzkowego zapalenia tętnic
- zespołu Goodpastura

Choroby dermatologiczne

- pęcherzyca
- ciężka odmiana rumienia wielopostaciowego (zespół Stevensa-Johnsona)
- złuszczone zapalenie skóry
- ciężka postać łuszczycy
- pęcherzowe opryszczkowe zapalenie skóry
- ciężka postać łojotokowego zapalenia skóry
- ziarniniak grzybiasty

Choroby alergiczne

Leczenie ciężkich chorób alergicznych, w przypadku, kiedy inne metody leczenia są nieskuteczne:

- astma oskrzelowa
- wyprysk kontaktowy (kontaktowe zapalenie skóry)
- atopowe zapalenie skóry
- choroba posurowicza
- sezonowy lub całoroczny alergiczny nieżyt nosa
- reakcja nadwrażliwości na leki
- reakcje pokrzywkowe po transfuzji
- ostry niezapalny obrzęk krtani (lekiem pierwszego wyboru jest epinefryna)

Choroby oczu

Ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne obejmujące oko i jego przydatki, takie jak:

- półpasiec oczny
- zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego
- zapalenie naczyniówki i siatkówki
- rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka i zapalenie naczyniówki
- zapalenie nerwu wzrokowego

- współczulne zapalenie błony naczyniowej
- zapalenie w obrębie przedniego odcinka oka
- alergiczne zapalenie spojówek
- alergiczne brzeżne owrzodzenia rogówki
- zapalenie rogówki

Choroby przewodu pokarmowego

Jako leczenie układowe w zaostrzeniu przebiegu:

- wrzodziejące zapalenia jelita grubego
- choroby Leśniowskiego-Crohna

Choroby układu oddechowego

- objawowa sarkoidoza
- beryloza
- piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc, jednocześnie z odpowiednim leczeniem chemioterapeutycznym przeciwgruźliczym
- zespół Loefflera niepoddający się leczeniu innymi środkami
- zachyłstowe zapalenie płuc
- umiarkowane lub ciężkie zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii* u pacjentów z AIDS (jako leczenie wspomagające, gdy jest podane w ciągu pierwszych 72 godzin od wstępnego leczenia skierowanego przeciwko *Pneumocystis*)

Choroby hematologiczne

- nabyta (autoimmunologiczna) niedokrwistość hemolityczna
- idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych (wyłącznie podawanie dożylnie; przeciwwskazane jest podawanie domięśniowe)
- wtórna małopłytkowość u dorosłych
- niedobór erytroblastów w szpiku
- wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna

Choroby nowotworowe

Leczenie paliatywne:

- białaczka i chłoniaki u dorosłych
- ostra białaczka u dzieci
- poprawa jakości życia pacjentów z nowotworami w stadium terminalnym

Obrzęki

- w celu wywołania diurezy albo remisji proteinurii w zespole nerczycowym bez mocznicy

Układ nerwowy

- obrzęk mózgu związany z obecnością guza – pierwotnym lub przerzutowym, i (lub) związanym z leczeniem chirurgicznym, lub radioterapią
- zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego
- ostre urazy rdzenia kręgowego. Leczenie należy rozpocząć w ciągu ośmiu godzin od urazu.

Inne wskazania

- gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z blokiem podpajęczynówkowym lub w sytuacji zagrożenia blokiem podpajęczynówkowym wraz z odpowiednią terapią przeciwgruźliczą
- włósnica z zajęciem układu nerwowego lub mięśnia sercowego
- przeszczepianie narządów
- zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią nowotworu

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Roztwór soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu może być podawany w postaci wstrzyknięć dożylnych lub domięśniowych, lub wlewu dożylnego. W początkowym okresie stosowania z przyczyn nagłych preferowana jest metoda iniekcji dożylnej. Zalecane dawki przedstawiono w tabeli poniżej. Dawkę można zmniejszyć u niemowląt i dzieci, ale należy ją uzależniać od stanu pacjenta i odpowiedzi na produkt, a nie od wieku czy masy ciała. Nie powinna ona być mniejsza niż 0,5 mg/ kg mc./24h.

Tabela 1: Zalecane dawkowanie soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu

Wskazanie	Dawkowanie
Jako leczenie wspomagające w stanach zagrożenia życia	Zalecana dawka to 30 mg/kg mc., podawane dożylnie w ciągu co najmniej 30 minut. Dawkę tę można ponawiać w warunkach szpitalnych, co 4 do 6 godzin przez 48 godzin, w zależności od potrzeby klinicznej (patrz: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).
“Terapia przerywana” w razie bardzo ciężkich zaostrzeń chorób reumatycznych i (lub) braku odpowiedzi na standardową terapię, taką jak stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, soli złota i penicylaminy	Sugerowany schemat: - reumatoidalne zapalenie stawów: 1 g na dobę dożylnie przez 1, 2, 3 lub 4 dni lub 1 g na miesiąc dożylnie przez 6 miesięcy. Duże dawki kortykosteroidów mogą mieć działanie arytmogenne, dlatego takie leczenie powinno być prowadzone wyłącznie w szpitalach zaopatrzonych w elektrokardiograf i defibrylator. Dawka produktu powinna być podawana przez co najmniej 30 minut i w razie braku stwierdzonej poprawy można ją powtórzyć w ciągu jednego tygodnia, lub w razie wskazań wynikających ze stanu pacjenta.
Toczeń rumieniowaty układowy w przypadku braku reakcji na standardowe leczenie (lub w okresach zaostrzenia)	1 g na dobę podawane przez 3 doby w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) trwającym przynajmniej 30 minut. Jeżeli w ciągu tygodnia po leczeniu nie wystąpi poprawa, bądź jeżeli stan pacjenta tego wymaga, powtórzyc leczenie.
Stwardnienie rozsiane w przypadku braku reakcji na standardowe leczenie (lub w okresach zaostrzenia)	1 g na dobę przez 3 lub 5 dni podawane w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), trwającym przynajmniej 30 minut. Jeżeli w ciągu tygodnia po leczeniu nie wystąpi poprawa bądź, jeżeli stan pacjenta tego wymaga, powtórzyc leczenie.
Choroby związane z obrzękami, takie jak kłębuszkowe zapalenie nerek lub toczniowe zapalenie nerek, w przypadku braku reakcji na standardowe leczenie (lub w okresach zaostrzenia)	Którykolwiek schemat w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), trwającym przynajmniej 30 minut. Jeżeli w ciągu tygodnia po leczeniu nie wystąpi poprawa, lub jeżeli stan pacjenta tego wymaga, powtórzyc leczenie. 30 mg/kg mc., co drugi dzień przez 4 dni lub 1 g na dobę przez 3, 5 lub 7 dni.
Nowotwory w stadium terminalnym (w celu poprawy jakości życia)	125 mg na dobę dożylnie przez okres do 8 tygodni.
Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią nowotworu	Sugerowany schemat: - chemioterapia wywołująca łagodne lub umiarkowane wymioty: Podawać Metylprednisolone Sopharma dożylnie przez minimum 5 minut na godzinę przed chemioterapią, w momencie rozpoczęcia podawania chemioterapii i po zakończeniu chemioterapii. Wraz z pierwszą dawką produktu Metylprednisolone Sopharma dla zwiększenia efektu można także podać chlorowaną fenotiazynę. - chemioterapia wywołująca ciężkie wymioty: Podawać Metylprednisolone Sopharma dożylnie przez minimum 5

	<p>minut w połączeniu z odpowiednimi dawkami metoklopramid lub butyrofenonu na godzinę przed chemioterapią, a następnie Methylprednisolone Sopharma dożylnie w momencie rozpoczęcia stosowania terapii i po zakończeniu chemioterapii.</p>
Ostre urazy rdzenia kręgowego	<p>Leczenie należy rozpocząć w ciągu ośmiu godzin od urazu od podania 30 mg metyloprednizolonu/kg mc. w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) trwającym przynajmniej 15 minut pod ciągłą obserwacją medyczną.</p> <p>Produkt można podać w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) wyłącznie pod warunkiem jednoczesnego monitorowania EKG i dostępności defibrylatora. Podawanie dużych dawek metyloprednizolonu dożylnie w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (dawek przewyższających 500 mg w czasie krótszym niż 10 minut) może wywołać zaburzenia rytmu, zapasć naczyńową lub zatrzymanie czynności serca.</p> <p>Po podaniu w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) należy zachować 45-minutową przerwę, a następnie podawać we wlewie ciągłym dawkę 5,4 mg/kg mc. na godzinę przez 23 godziny. Do podłączenia pompy infuzyjnej należy wybierać inny punkt dostępu żylnego niż do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego.</p>
Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis carinii</i> u pacjentów z AIDS	<p>Leczenie należy rozpocząć w ciągu 72 godzin od wstępnego leczenia skierowanego przeciwko <i>Pneumocystis</i>.</p> <p>Jednym z możliwych schematów jest podawanie 40 mg dożylnie przez 6 do 12 godzin ze stopniowym zmniejszaniem dawki przez maksymalnie 21 dni lub do zakończenia leczenia skierowanego przeciwko <i>Pneumocystis</i>.</p> <p>Ze względu na zwiększoną częstość reaktywacji gruźlicy u pacjentów z AIDS, należy wziąć pod uwagę zastosowanie leczenia przeciwprątkowego, jeżeli kortykosteroidy są stosowane w grupie wysokiego ryzyka. Pacjenta należy także obserwować w kierunku uaktywnienia innych utajonych zakażeń.</p>
W przypadku innych wskazań	<p>Początkowa dawka waha się od 10 do 500 mg, w zależności od stanu klinicznego. W przypadku krótkoterminowego leczenia ciężkich, ostrych stanów, takich jak astma oskrzelowa, choroba surowicza, reakcje pokrzywkowe po transfuzji i ostre pogorszenie w przebiegu stwardnienia rozsianego mogą być wymagane większe dawki. Dawka początkowa do 250 mg włącznie, powinna być podawana dożylnie przez co najmniej 5 minut, natomiast dawki przekraczające 250 mg należy podawać przez co najmniej 30 minut. Kolejne dawki mogą być podawane dożylnie lub domięśniowo w zależności od odpowiedzi pacjenta i jego stanu klinicznego.</p> <p>Terapia steroidowa jest uzupełnieniem, a nie zastąpieniem terapii konwencjonalnej.</p>

Jeśli produkt jest stosowany dłużej niż przez kilka dni, należy stopniowo zmniejszać jego dawkę lub przerwać podawanie. Jeśli w przebiegu choroby przewlekłej występuje okres spontanicznej remisji, należy przerwać terapię. W czasie przedłużającej się terapii należy regularnie wykonywać rutynowe badania laboratoryjne, takie jak badanie moczu, stężenie glukozy po posiłku, określenie ciśnienia krwi i masy ciała oraz rtg klatki piersiowej. Zdjęcia radiologiczne górnej części przewodu pokarmowego są pożądane u pacjentów z wrzodami w wywiadzie lub ze znaczącą niestrawnością.

Obserwacja medyczna jest wymagana także w przypadku przerwania długotrwałej terapii.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na metyloprednizolon lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- u pacjentów z układowymi zakażeniami grzybiczymi
- do podawania dooponowego
- do podawania nadtwardówkowego.
- u wcześniaków i noworodków (patrz punkt 4.4)

Podawanie szczepionek żywych lub żywych atenuowanych jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących dawki kortykosteroidów o działaniu immunosupresyjnym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ immunosupresyjny, zwiększona podatność na zakażenia

Glikokortykosteroidy mogą zwiększać podatność na zakażenia, mogą maskować niektóre objawy zakażenia; podczas ich stosowania mogą rozwijać się nowe zakażenia. W czasie stosowania kortykosteroidów może występować zmniejszona odporność i niezdolność do ograniczania rozwoju zakażenia. Stosowanie kortykosteroidów w monoterapii lub w połączeniu z innymi preparatami immunosupresyjnymi, zmniejszającymi odporność komórkową, humoralną lub wpływającymi na czynność białych krwinek, może mieć związek z występowaniem zakażeń patogenami, takimi jak: wirusy, bakterie, grzyby, pierwotniaki lub pasożyty. Zakażenia mogą mieć przebieg zarówno łagodny, jak i ciężki, również ze skutkiem śmiertelnym. Ryzyko występowania zakażeń zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki kortykosteroidów.

Pacjenci stosujący produkty hamujące działanie układu immunologicznego są bardziej podatni na zakażenia niż ludzie zdrowi, na przykład: ospa wietrzna i odra mogą mieć cięższy przebieg, lub nawet mogą okazać się śmiertelne u dzieci z brakiem odporności lub u dorosłych otrzymujących kortykosteroidy.

U pacjentów otrzymujących dawki kortykosteroidów o działaniu immunosupresyjnym przeciwwskazane jest podawanie szczepionek żywych lub żywych atenuowanych. Pacjentom tym można podawać szczepionki inaktywowane, uzyskane drogą biogenetyki; jednak reakcja na te szczepionki może być ograniczona lub mogą nawet być one nieskuteczne. Pacjenci otrzymujący dawki kortykosteroidów niewykazujące działania immunosupresyjnego mogą być poddawani wszystkim wymagany procedurom uodparniania.

Stosowanie kortykosteroidów w aktywnej gruźlicy należy ograniczyć do tych przypadków piorunującej lub rozsianej gruźlicy płuc, w których glikokortykosteroidy stosuje się w terapii choroby w połączeniu z odpowiednim schematem leczenia przeciwgruźliczego.

Jeśli u pacjentów z utajoną gruźlicą lub dodatnią próbą tuberkulinową wskazane jest stosowanie glikokortykosteroidów, niezbędna jest skrupulatna obserwacja, gdyż może dojść do nawrotu choroby. Podczas długoterminowego leczenia kortykosteroidami należy stosować chemioprophylaktykę.

U pacjentów otrzymujących kortykosteroidy stwierdzano występowanie mięsaka Kaposiego. Przerwanie stosowania produktów leczniczych z tej grupy może doprowadzić do remisji klinicznej.

Rola kortykosteroidów w wywoływaniu wstrząsu septycznego jest kontrowersyjna, przy czym we wczesnych badaniach opisano zarówno ich korzystne, jak i szkodliwe działania. Ostatnio sugerowano, że suplementacja kortykosteroidami wywiera korzystny wpływ u pacjentów z rozwiniętym wstrząsem septycznym, u których stwierdzono niewydolność kory nadnerczy. Nie zaleca się jednak ich rutynowego stosowania w leczeniu wstrząsu septycznego, a w przeglądzie systematycznym przedstawiono wniosek, że krótkotrwałe stosowanie kortykosteroidów w dużej dawce nie jest uzasadnione. Jednak metaanaliza i badania przeglądowe wskazują, że dłuższe schematy (trwające 5–11 dni) leczenia kortykosteroidami w małej dawce mogą powodować zmniejszenie umieralności, zwłaszcza u pacjentów ze wstrząsem septycznym zależnym od wazopresora.

Wpływ na układ immunologiczny

Mogą wystąpić reakcje alergiczne. U pacjentów leczonych kortykosteroidami rzadko występowały reakcje skórne i reakcje anafilaktyczne/rzekomooanafilaktyczne, dlatego przed rozpoczęciem stosowania produktu należy zastosować odpowiednie środki ostrożności szczególnie, jeśli u pacjenta występowała w przeszłości nadwrażliwość na jakikolwiek produkt leczniczy.

Zaburzenia endokrynologiczne

U pacjentów stosujących kortykosteroidy narażonych na nietypowe sytuacje stresowe zaleca się stosowanie większych dawek szybko działających kortykosteroidów przed sytuacją stresową, w jej trakcie i po zakończeniu.

Długotrwałe podawanie dawek terapeutycznych kortykosteroidów może prowadzić do zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (czyli do wtórnej niewydolności kory nadnerczy). Stopień i czas trwania niewydolności kory nadnerczy jest zmienny wśród pacjentów i zależy od dawki, częstości, godzin podawania oraz okresu leczenia glikokortykosteroidami. Można ją zmniejszyć poprzez podawanie produktu w schemacie co drugi dzień.

Nagłe odstawienie glikokortykosteroidów może wywołać ostrą niewydolność nadnerczy prowadzącą do zgonu.

Wtórna niewydolność nadnerczy spowodowana podawaniem kortykosteroidów może być minimalizowana poprzez stopniowe zmniejszanie dawki. Ten typ względnej niewydolności może utrzymywać się jeszcze przez kilka miesięcy po przerwaniu leczenia. Z tego względu w przypadku wystąpienia sytuacji powodującej stres należy rozważyć wdrożenie terapii hormonalnej

„Zespół odstawienia” steroidów, który pozornie nie jest związany z niedoczynnością kory nadnerczy, może także wystąpić po nagłym odstawieniu glikokortykoidów. Zespół ten obejmuje następujące objawy: jadłowstręt, nudności, wymioty, letarg, bóle głowy, gorączkę, ból stawów, złuszczenie, bóle mięśni, spadek masy ciała i (lub) niedociśnienie tętnicze. Uważa się, że objawy związane z nagłym odstawieniem steroidów są raczej konsekwencjami nagłej zmiany stężenia glikokortykoidów, a nie małego stężenia kortykosteroidów.

Glikokortykosteroidy mogą powodować lub nasilać zespół Cushinga, dlatego nie należy podawać ich pacjentom z chorobą Cushinga.

U pacjentów z niedoczynnością tarczycy stwierdzono nasilone działanie kortykosteroidów.

Wpływ na metabolizm i odżywianie

Kortykosteroidy, w tym metyloprednizolon, mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi, nasilać wcześniej istniejącą cukrzycę i predysponować pacjentów długotrwałe stosujących kortykosteroidy do wystąpienia cukrzycy.

Zaburzenia psychiczne

Podczas stosowania kortykosteroidów mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, od euforii, bezsenności, wahań nastroju, zmian osobowości i ciężkiej depresji po ciężkie zaburzenia psychiatryczne. Ponadto, kortykosteroidy mogą nasilać istniejącą niestabilność emocjonalną lub tendencje psychiatryczne.

Po zastosowaniu steroidów o działaniu ogólnoustrojowym mogą wystąpić potencjalnie ciężkie psychiczne działania niepożądane. Działania niepożądane występują na ogół w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Większość z nich ustępuje po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu, chociaż może być konieczne też swoiste leczenie. Zgłaszano występowanie zaburzeń psychicznych po odstawieniu kortykosteroidów; ich częstość nie jest jednak znana. Pacjentów i (lub) opiekunów należy zachęcać, aby zasięgnęli porady lekarza w przypadku rozwinięcia się u pacjenta objawów psychologicznych, szczególnie w przypadku podejrzenia nastroju depresyjnego lub myśli samobójczych. Należy ich poinformować o konieczności zwracania szczególnej uwagi na zaburzenia

psychiczne, które mogą wystąpić w trakcie lub bezpośrednio po zmniejszeniu dawki, lub odstawieniu steroidów o działaniu ogólnoustrojowym.

Wpływ na układ nerwowy

Kortykosteroidy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami przebiegającymi z drgawkami.

Kortykosteroidy powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z *myasthenia gravis* (patrz również ostrzeżenia dotyczące miopatii w zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych).

Chociaż kontrolowane badania kliniczne wykazały, że kortykosteroidy są skuteczne w przyspieszaniu ustępowania ciężkich zaostrzeń stwardnienia rozsianego, nie potwierdzono wpływu kortykosteroidów na ostateczny rezultat naturalnego przebiegu choroby. Badania wykazują, że do uzyskania istotnego efektu konieczne są stosunkowo wysokie dawki kortykosteroidów.

W związku z podawaniem dooponowym i (lub) nadtwardówkowym zgłaszano poważne zdarzenia medyczne (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

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

Wpływ na narząd wzroku

Należy zachować ostrożność stosując glikokortykosteroidy u pacjentów z oczną infekcją wirusem *Herpes simplex* ze względu na ryzyko perforacji rogówki.

Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może prowadzić do rozwoju zaćmy tylnej podtorebkowej i zaćmy jądrowej (szczególnie u dzieci), wytrzeszczu lub zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego, które może spowodować jaskrę z potencjalnym uszkodzeniem nerwów wzrokowych. U pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy mogą się również częściej rozwijać wtórne zakażenia grzybicze i wirusowe gałki ocznej.

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

Wpływ na serce

Ze względu na niekorzystny wpływ glikokortykoidów na układ sercowo-naczyniowy, w tym dyslipidemię i nadciśnienie tętnicze, pacjenci z obecnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego mogą być narażeni na dodatkowy wpływ na układ sercowo-naczyniowy w przypadku stosowania dużych dawek i długotrwałego leczenia. W związku z tym, takim pacjentom kortykosteroidy należy podawać z zachowaniem ostrożności, z uwzględnieniem zmiany współczynnika ryzyka oraz dodatkowo monitorować układ sercowo-naczyniowy, jeżeli to konieczne. Stosowanie małych dawek i leczenie co drugi dzień może zmniejszyć częstość występowania powikłań związanych z leczeniem kortykosteroidami.

Po szybkim podaniu dożylnym dużych dawek soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu (ponad 0,5 g podane w czasie poniżej 10 minut) obserwowano zaburzenia rytmu serca i (lub) zapaść krążeniową i (lub) zatrzymanie akcji serca. Podczas podawania lub po podaniu dużych dawek soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu obserwowano bradykardię, która może nie być związana z szybkością lub czasem trwania wlewu dożylnego.

W przypadku pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym należy podawać z zachowaniem ostrożności i tylko wtedy, jeśli jest to niezbędne.

Wpływ na układ naczyniowy

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 występowania.

Wpływ na żołądek i jelita

Nie ma wspólnego stanowiska na temat tego, czy kortykosteroidy są odpowiedzialne za wrzody trawienne stwierdzane w okresie leczenia. Niemniej jednak leczenie glikokortykoidami może maskować objawy wrzodów trawiennych, dlatego też może wystąpić perforacja lub krwotok bez towarzyszącego znacznego bólu. W połączeniu z NLPZ wzrasta ryzyko rozwoju choroby wrzodowej żołądka i jelit.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania kortykosteroidów u pacjentów z niespecyficznym wrzodziejącym zapaleniem jelita w razie zagrożenia perforacją, ropniem lub inną infekcją ropną, zapaleniem uchyłka, niedawno wykonanymi anastomozami jelitowymi, lub czynnym, lub utajonym owrzodzeniem żołądka.

Wpływ na wątrobę i drogi żółciowe

Po podaniu wysokich dawek kortykosteroidów może wystąpić ostre zapalenie trzustki. Cykliczne, przerywane podawanie metyloprednizolonu drogą dożylną (zazwyczaj w dawce początkowej wynoszącej ≥ 1 g / 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 układ mięśniowo-szkieletowy

Podczas stosowania dużych dawek kortykosteroidów opisywano przypadki ostrej miopatii, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami transmisji nerwowo-mięśniowej (np. w *myasthenia gravis*) lub u pacjentów leczonych jednocześnie lekami antycholinergicznymi, w tym blokerami nerwowo-mięśniowymi (np. pankuronium). Jeśli wystąpi, ostra miopatia ma postać uogólnioną, może obejmować mięśnie oka i mięśnie oddechowe, a także prowadzić do niedowładu czterokończynowego. Może wystąpić zwiększenie aktywności kinazy kreatyny. Poprawa stanu klinicznego lub całkowite wyleczenie po zaprzestaniu leczenia kortykosteroidami może pojawić się po kilku tygodniach lub nawet latach.

Osteoporoza jest częstym działaniem niepożądanym związanym z długotrwałym stosowaniem wysokich dawek glikokortykosteroidów, ale jest to działanie często rozpoznawane.

Wpływ na nerki i drogi moczowe

Kortykosteroidy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z niewydolnością nerek.

Badania diagnostyczne

Hydrokortyzon lub kortyzon w średnich i dużych dawkach może zwiększać ciśnienie krwi, retencję soli i wody, oraz zwiększać wydalanie potasu. Prawdopodobieństwo występowania tych działań jest mniejsze w przypadku pochodnych syntetycznych, chyba że są one stosowane w dużych dawkach. Konieczne może się okazać ograniczenie soli oraz uzupełnianie potasu w diecie. Wszystkie glikokortykosteroidy zwiększają wydalanie wapnia.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Wyniki badania wielośrodkowego wykazały, że nie należy stosować soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu jako leku rutynowego w leczeniu urazowego uszkodzenia mózgu. W badaniu wykazano zwiększenie śmiertelności po 2 tygodniach lub 6 miesiącach od wystąpienia urazu u pacjentów leczonych solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu, w porównaniu z zastosowaniem placebo. Nie stwierdzono relacji przyczynowej związanej z leczeniem solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu.

Inne

Powikłania leczenia glikokortykoidami zależą od wielkości dawki i czasu trwania leczenia, dlatego po uwzględnieniu stosunku korzyści do ryzyka należy podjąć indywidualnie decyzję co do dawki i czasu trwania leczenia, a także czy produkt podawać codziennie czy w schemacie przerywanym.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę kortykosteroidów, aby kontrolować stan pacjenta w okresie leczenia i jeżeli można zmniejszyć dawkę, należy ją zmniejszać stopniowo.

Kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy stosować ostrożnie w połączeniu z kortykosteroidami.

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

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 dokładnie obserwować wzrost i rozwój niemowląt oraz dzieci poddawanych długotrwałej terapii kortykosteroidowej.

U dzieci otrzymujących glikokortykosteroidy długotrwale, codziennie i w dawkach podzielonych, wzrost może być zahamowany, dlatego taki schemat stosowania należy ograniczyć do najcięższych wskazań. Podawanie glikokortykoidów w schemacie co drugi dzień zwykle eliminuje lub minimalizuje występowanie tego działania niepożądanego.

Niemowlęta i dzieci przyjmujące kortykosteroidy długotrwale są szczególnie narażone na zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego.

Po podaniu dużych dawek kortykosteroidów u dzieci może się rozwinąć zapalenie trzustki.

Inne ostrzeżenia

Kortykoterapia ma wpływ na wynik wielu badań i parametrów biologicznych (np. testów skórnych, badań poziomu hormonów tarczycy).

Działanie glikokortykosteroidów jest szczególnie nasilone u pacjentów z marskością wątroby.

Pacjenci z cukrzycą: objawy utajonej cukrzycy lub zwiększonego zapotrzebowania na insulinę, lub doustne leki zmniejszające glikemię.

Powikłania w terapii za pomocą glikokortykosteroidów zależą od wielkości dawki oraz od czasu trwania leczenia, dlatego w każdym przypadku należy indywidualnie podejmować decyzję dotyczącą dawki i długości leczenia, oraz stosowania terapii codziennej lub przerywanej, uwzględniając stosunek ryzyka do korzyści.

Należy skracać leczenie, jeśli tylko jest to możliwe. W czasie leczenia długotrwałego zaleca się obserwację medyczną (patrz też punkt 4.2). Ewentualne przerwanie długotrwałej terapii powinno

odbywać się pod kontrolą medyczną (stopniowe przerwanie leczenia, ocena czynności kory nadnerczy). Najważniejsze objawy niewydolności kory nadnerczy to osłabienie, niedociśnienie ortostatyczne i depresja.

Nie należy podawać produktu Metylprednisolone Sopharma we wstrzyknięciach do mięśnia naramiennego ze względu na częste występowanie zaniku podskórnego.

Ilość Na⁺ w dawce leku mieści się w granicach normy (<1 mmol/dawkę).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metylprednizolon jest substratem enzymów cytochromu P450 (CYP) i jest metabolizowany głównie przez enzym CYP3A4. CYP3A4 jest enzymem dominującym podrodziny CYP występującej w największej ilości w wątrobie dorosłego człowieka. Katalizuje 6β-hydroksylację steroidów, niezbędny etap metabolizmu fazy I w przypadku kortykosteroidów endogennych i syntetycznych. Wiele innych związków także stanowi substraty CYP3A4, przy czym wykazano, że niektóre (a także inne leki) zmieniają metabolizm glikokortykoidów przez indukcję (zwiększenie aktywności) lub hamowanie enzymu CYP3A4.

INHIBITORY CYP3A4 – leki hamujące aktywność CYP3A4 zmniejszają klirens wątrobowy i zwiększają stężenie leków będących substratami CYP3A4 w osoczu, np. metyloprednizolonu. Może być konieczne dostosowanie dawki metyloprednizolonu w obecności inhibitora CYP3A4, aby uniknąć toksyczności steroidu.

INDUKTORY CYP3A4 – leki indukujące aktywność CYP3A4 zwiększają klirens wątrobowy i w ten sposób zmniejszają stężenie leków będących substratami CYP3A4 w osoczu. Jednoczesne stosowanie może wymagać zwiększenia dawkowania metyloprednizolonu, aby uzyskać oczekiwany efekt kliniczny.

SUBSTRATY CYP3A4 – w obecności innego substratu CYP3A4 może mieć wpływ na klirens wątrobowy metyloprednizolonu, a więc niezbędne jest odpowiednie dostosowanie dawki. Możliwe jest, że przy jednoczesnym podawaniu zwiększy się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem jednego z leków.

DZIAŁANIA NIEZWIĄZANE Z CYP3A4 – inne interakcje i działania związane ze stosowaniem metyloprednizolonu przedstawiono w tabeli 2 poniżej.

W tabeli 2 podano wykaz i opis najczęstszych, i (lub) najbardziej istotnych klinicznie interakcji produktów leczniczych, lub działań związanych ze stosowaniem metyloprednizolonu.

Tabela 2. Ważne interakcje oraz działania produktów lub substancji czynnych z metyloprednizolonem

Klasa lub rodzaj leku - LEK lub SUBSTANCJA	Interakcja/działanie
Przeciwbakteryjne - IZONIAZYD	INHIBITOR CYP3A4. Ponadto metyloprednizolon ma potencjalny wpływ na wzrost szybkości acetylowania i klirensu izoniazydu.
Antybiotyk przeciwgruźliczy - RYFAMPICYNA	INDUKTOR CYP3A4
Leki przeciwzakrzepowe (doustne)	Wpływ metyloprednizolonu na doustne leki przeciwzakrzepowe jest zmienny. Donoszono o zwiększonym i zmniejszonym działaniu leków przeciwzakrzepowych podawanych jednocześnie z kortykosteroidami. W związku z tym, należy kontrolować wskaźniki krzepliwości krwi, aby zapewnić odpowiednie działanie

Klasa lub rodzaj leku - LEK lub SUBSTANCJA	Interakcja/działanie
	przeciwwzakrzepowe.
Leki przeciwdrgawkowe - KARBAMAZEPINA	INDUKTOR CYP3A4 (i SUBSTRAT)
Leki przeciwdrgawkowe - FENOBARBITAL - FENYTOINA	INDUKTORY CYP3A4
Leki antycholinergiczne - LEKI BLOKUJĄCE PRZEWODNICTWO NERWOWO-MIĘŚNIOWE	Kortykosteroidy mogą wpływać na działanie leków antycholinergiczných. 1) Przy jednoczesnym stosowaniu dużych dawek kortykosteroidów i leków antycholinergiczných, na przykład leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, donoszono o ostrej miopatii. (Dodatkowe informacje – patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Wpływ na układ mięśniowo-szkieletowy). 2) Zaobserwowano antagonizyczne działanie glikokortykoidów na mechanizm blokady nerwowo-mięśniowej pankuronium i wekuronium u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy. Podobnego działania można się spodziewać w przypadku wszystkich leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, działających kompetycyjnie.
Antycholinoesterazy	Steroidy mogą zmniejszać działanie antycholinoesteraz u pacjentów z miastenią.
Leki przeciwcukrzycowe	Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, ponieważ kortykosteroidy mogą zwiększyć stężenie glukozy we krwi.
Leki przeciwwymiotne - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBITORY CYP3A4 (i SUBSTRATY)
Leki przeciwgrzybicze - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL	INHIBITORY CYP3A4 (i SUBSTRATY)
Leki przeciwwirusowe - INHIBITORY PROTEAZY HIV	INHIBITORY CYP3A4 (i SUBSTRATY) 1) Inhibitory proteazy, np. indynawir i rytonawir, mogą zwiększać stężenie kortykosteroidów w osoczu. 2) Kortykosteroidy mogą indukować metabolizm inhibitorów proteazy wirusa HIV, co może spowodować zmniejszenie ich stężenia w osoczu.
Inhibitory aromatazy - AMINOGLUTETYMID	Supresja nadnerczy spowodowana przez aminoglutetymid może zaostrzać zmiany hormonalne wywołane przez długotrwałe leczenie glikokortykoidami.
Leki blokujące kanały wapniowe - DILTIAZEM	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRAT)
Leki antykoncepcyjne (doustne) - ETYNYLOESTRADIOL/ NORETYNDRON	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRAT)
- SOK GREJPFRUTOWY	INHIBITOR CYP3A4
Lek immunosupresyjny - CYKLOSPORYNA	INHIBITOR CYP3A4 (i SUBSTRAT) 1) W przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny i metyloprednizolonu występuje wzajemne hamowanie metabolizmu; może to zwiększać stężenie jednego lub obu leków

Klasa lub rodzaj leku - LEK lub SUBSTANCJA	Interakcja/działanie
	w osoczu. W związku z tym możliwe jest, że przy jednoczesnym podawaniu zwiększy się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem jednego z leków. 2) W przypadku jednoczesnego stosowania metyloprednizolonu i cyklosporyny donoszono o występowaniu drgawek.
Lek immunosupresyjny - CYKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS	SUBSTRATY CYP3A4
Makrolidowe leki przeciwbakteryjne - KLARYTROMYCYNA - ERYTROMYCYNA	INHIBITORY CYP3A4 (i SUBSTRATY)
Makrolidowe leki przeciwbakteryjne - TROLEANDOMYCYNA	INHIBITOR CYP3A4
NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) - duża dawka ASPIRYNY (kwasu acetylosalicylowego)	1) Jednoczesne podanie kortykosteroidów z NLPZ może zwiększać częstość występowania krwawienia z przewodu pokarmowego i owrzodzenia. 2) Metyloprednizolon może zwiększać klirens dużych dawek aspiryny, co może prowadzić do zmniejszenia stężeń salicylanu w surowicy. Przerwanie leczenia metyloprednizolonem może prowadzić do zwiększonych stężeń salicylanu w surowicy, co z kolei zwiększa ryzyko toksyczności salicylanu.
Leki zmniejszające stężenie potasu	Gdy kortykosteroidy są podawane jednocześnie z lekami zmniejszającymi stężenie potasu (np. diuretyki), pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem rozwoju hipokaliemii. Istnieje także zwiększone ryzyko wystąpienia hipokaliemii w przypadku jednoczesnego stosowania kortykosteroidów oraz amfoterycyny B, ksantenów lub agonistów beta2.

Niezgodności farmaceutyczne

Zaleca się dożylnie podawanie soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu osobno, bez innych związków podawanych dożylnie, aby uniknąć problemów związanych ze zgodnością lub stabilnością. Leki, które pod względem parametrów fizycznych nie są zgodne w roztworze z solą sodową bursztynianu metyloprednizolonu, obejmują między innymi, lecz nie wyłącznie: allopurynol sodu, chlorowoderek doksapramu, tygecyklinę, chlorowoderek diltiazemu, glukonian wapnia, bromek wekuronium, bromek rokuronium, besylan cisatrakurium, glikopirolinian, propofol (dodatkowe informacje przedstawiono w punkcie 6.2.).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W niektórych badaniach na zwierzętach wykazano, że kortykosteroidy podawane ciężarnym matkom w dużych dawkach mogą powodować wady rozwojowe płodu. Nie wydaje się jednak, aby podawanie kortykosteroidów ciężarnym kobietom miało wpływ na wywoływanie wad wrodzonych. Badania prowadzone na ludziach nie wykluczają ryzyka wystąpienia takich zmian, dlatego należy stosować sól sodową bursztynianu metyloprednizolonu tylko w przypadkach, kiedy jest to absolutnie konieczne.

Niektóre kortykosteroidy łatwo przenikają przez łożysko. W jednym badaniu retrospektywnym stwierdzono zwiększoną częstość występowania niskiej masy urodzeniowej u dzieci, których matki przyjmowały kortykosteroidy. Mimo, że u niemowląt, które były narażone na działanie kortykosteroidów *in utero*, rzadko występuje noworodkowa niewydolność kory nadnerczy, dzieci

urodzone przez matki przyjmujące podczas ciąży duże dawki kortykosteroidów muszą być starannie obserwowane i oceniane pod kątem niewydolności kory nadnerczy.

Wpływ kortykosteroidów na przebieg porodu nie jest znany.

U niemowląt urodzonych przez matki leczone kortykosteroidami przez dłuższy czas w okresie ciąży obserwowano rozwój zaćmy.

Karmienie piersią

Kortykosteroidy przenikają do mleka ludzkiego.

U niemowląt karmionych piersią kortykosteroidy, które przeniknęły do mleka matki, mogą hamować wzrost i wpływać na wytwarzanie endogennych glikokortykoidów. Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących wpływu glikokortykoidów na rozrodczość u ludzi. Produkty te należy podawać matkom karmiącym tylko wtedy, gdy uważa się, że korzyści stosowania leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla dziecka.

Płodność

W badaniach na zwierzętach wykazano, że kortykosteroidy mają działanie upośledzające płodność (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie)

Brak jest wystarczających danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ kortykosteroidów na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn nie był badany. W czasie leczenia kortykosteroidami możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia wzroku i uczucie zmęczenia. W przypadku zaobserwowania takich działań, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Donoszono o następujących działaniach niepożądanych związanych z następującymi przeciwwskazanymi drogami podawania: dooponowo lub nadwardówkowo: zapalenie pajęczynówki, zaburzenia czynności żołądka i jelit lub pęcherza moczowego, ból głowy, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niedowład poprzeczny lub porażenie poprzeczne, drgawki, zaburzenia czucia. Częstość występowania tych zdarzeń nie jest znana.

Częstość i klasyfikacja według układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA:

Częstość nieznana: (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3. Tabela działań niepożądanych

Klasyfikacja wg układów i narządów (MedDRA v. 16.0)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia oportunistyczne, zakażenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (obejmujące reakcje anafilaktyczne i reakcje anafilaktoidalne)
Zaburzenia układu endokrynologicznego	Zespół Cushinga, niedoczynność przysadki mózgowej, „zespół odstawienia” steroidów

Tabela 3. Tabela działań niepożądanych

Klasyfikacja wg układów i narządów (MedDRA v. 16.0)	Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Lipomatoza nadtwardówkowa, retencja sodu, zatrzymanie płynów, zasadowica hipokaliemiczna, dyslipidemia, zaburzenia tolerancji glukozy, zwiększenie zapotrzebowania na insulinę (lub doustne leki przeciwcukrzycowe u pacjentów z cukrzycą), ujemny bilans azotowy (spowodowany katabolizmem białek), zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie łaknienia (mogące prowadzić do zwiększenia masy ciała)
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Zaburzenia afektywne (w tym nastrój depresyjny, nastrój euforyczny, niestabilność emocjonalna, uzależnienie od leku, myśli samobójcze), zaburzenia psychotyczne (w tym stan pobudzenia maniakalnego, urojenia, omamy i schizofrenia), zaburzenia umysłowe, zmiany osobowości, stan splątania, lęk, zmiany nastroju, nieprawidłowe zachowania, bezsenność, drażliwość
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego (z obrzękiem tarcz nerwów wzrokowych [łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe]), drgawki, niepamięć, zaburzenia funkcji poznawczych, zawroty głowy, bóle głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	Centralna retinopatia surowicza, zaćma, jaskra, wytrzeszcz
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<i>Zaburzenia serca</i>	Zastoinowa niewydolność serca (u pacjentów o zwiększonym ryzyku), arytmia
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Zdarzenia zakrzepowe, nadciśnienie tętnicze, zdarzenia niedociśnienia tętniczego
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Leukocytoza
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Czkawka
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Wrzody trawienne (z możliwością następczej perforacji i krwawienia), perforacja jelita, krwawienie z żołądka, zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, wrzodziejące zapalenie przełyku, zapalenie przełyku, wzdęcia, ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk obwodowy, nadmierne owłosienie, wybroczyny, wylewy krwawe podskórne lub dotkankowe, zanik skóry, rumień, nadmierne pocenie się, rozstępy skórne, wysypka, świąd, pokrzywka, trądzik, odbarwienia skóry

Tabela 3. Tabela działań niepożądanych

Klasyfikacja wg układów i narządów (MedDRA v. 16.0)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Osłabienie mięśni, bóle mięśniowe, miopatia, zanik mięśni, osteoporoza, martwica kości, złamania patologiczne, neuropatyczne zwyrodnienie stawów, bóle stawowe, zahamowanie wzrostu
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Nieregularne miesiączki
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zaburzone gojenie się ran, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia
<i>Badania diagnostyczne</i>	Zwiększenie stężenia wapnia w moczu, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie tolerancji węglowodanów, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zahamowanie odpowiedzi na testy skórne*
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	Złamania kompresyjne kręgosłupa, zerwanie ścięgna

* Nie jest to preferowany termin według MedDRA

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 objawów klinicznych ostrego przedawkowania kortykosteroidów. Rzadko donoszono o przypadkach ostrej toksyczności i (lub) zgonu po przedawkowaniu kortykosteroidów. Nie istnieje swoiste antidotum w przypadku przedawkowania; stosuje się leczenie wspomagające i objawowe. Przewlekłe przedawkowanie wywołuje typowe objawy zespołu Cushinga. Dializa jest skuteczną metodą usuwania metyloprednizolonu z ustroju.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hormonalne do stosowania uogólnionego, glikokortykosteroidy.
Kod ATC: H02 AB 04.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Metyloprednizolon jest steroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwzapalnym niż prednizolon oraz powoduje zatrzymanie sodu i wody w organizmie w mniejszym stopniu niż prednizolon.

Glikokortykosteroidy przechodzą przez błony komórkowe i wiążą się ze specyficznymi receptorami zlokalizowanymi w cytoplazmie. Następnie kompleksy te wnikają do jądra komórkowego, wiążą się z DNA (chromatyna) i stymulują transkrypcję mRNA i dalszą syntezę różnych enzymów, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za liczne efekty glikokortykosteroidów, obserwowane po użyciu ogólnym. Oprócz istotnego wpływu na procesy zapalne i immunologiczne glikokortykoidy oddziałują również na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów. Działają również na układ sercowo-naczyniowy, mięśnie szkieletowe oraz ośrodkowy układ nerwowy.

Wpływ na procesy zapalne i immunologiczne:

- redukcja liczby komórek aktywnych immunologicznie w okolicy ogniska zapalnego,
- zmniejszenie światła naczyń krwionośnych,
- stabilizacja błon lizosomalnych,
- zahamowanie fagocytozy,
- zmniejszenie produkcji prostaglandyn i ich pochodnych.

Dawka 4 mg metyloprednizolonu wywiera takie samo działanie przeciwzapalne jak 20 mg hydrokortyzonu. Metyloprednizolon wywiera jedynie minimalny efekt mineralokortykosteroidowy (200 mg metyloprednizolonu odpowiada 1 mg dezokykortykosteronu).

Wpływ na metabolizm węglowodanów i białek:

Glikokortykoidy powodują katabolizm białek. Uwolnione aminokwasy są przekształcane w procesie glukoneogenezy w wątrobie w glukozę i glikogen. Na skutek spadku wchłaniania glukozy w tkankach obwodowych może dojść do hiperglikemii i glukozourii, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do cukrzycy.

Wpływ na metabolizm tłuszczów:

Glikokortykosteroidy powodują lipolizę. Aktywność lipolityczna dotyczy głównie kończyn. Wywierają także efekt lipogeny, najwyraźniej widoczny w okolicy klatki piersiowej, szyi i głowy. Procesy te prowadzą do redystrybucji tkanki tłuszczowej.

Maksymalna aktywność farmakologiczna kortykosteroidów przypada później niż osiągnięcie szczytowego stężenia we krwi, co sugeruje, że większość efektów działania kortykosteroidów wynika raczej z modyfikacji aktywności enzymów niż z bezpośredniego działania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka metyloprednizolonu jest liniowa i nie zależy od drogi podania.

In vivo cholinesterazy szybko hydrolizują sól sodową bursztynianu metyloprednizolonu do wolnego metyloprednizolonu.

Wchłanianie

Wlewy dożylnie w dawce 30 mg/kg mc., podawane w czasie 20 minut, lub 1 g podawany przez 30 do 60 minut, powodują osiągnięcie po około 15 minutach szczytowego stężenia metyloprednizolonu w osoczu, wynoszącego niemal 20 mg/ml. Około 25 minut po dożylnym podaniu 40 mg w bolusie stwierdza się szczytowe stężenie metyloprednizolonu w osoczu, wynoszący 42-47 mg/100 ml. Domięśniowe iniekcje 40 mg powodują osiągnięcie szczytowego stężenia metyloprednizolonu w osoczu, wynoszącego 34 mg/100 ml, po około 120 minutach. Podanie w postaci wstrzykiwań

domięśniowych powoduje osiągnięcia mniejszych wartości szczytowych niż po wstrzyknięciach dożylnych. Po podaniu domięśniowym stężenie produktu w osoczu utrzymuje się przez dłuższy okres, co oznacza, że przy obu sposobach podania ilość podanego metyloprednizolonu jest taka sama. Biorąc pod uwagę mechanizm działania glikokortykoidów, niewielkie różnice w farmakokinetyce nie mają znaczenia klinicznego.

Odpowiedź kliniczną na ogół obserwuje się po upływie 4 do 6 godzin od podania. W leczeniu astmy pierwsze korzystne efekty mogą wystąpić po 1-2 godzinach. Okres półtrwania soli sodowej metyloprednizolonu w osoczu wynosi od 2,3 do 4 godzin i nie wydaje się zależeć od drogi podania.

Metyloprednizolon to glikokortykoid o średnim okresie aktywności. Biologiczny okres półtrwania wynosi od 12 do 36 godzin. Wewnątrzkomórkowa aktywność glikokortykosteroidów prowadzi do wyraźnej różnicy między okresem półtrwania w osoczu i farmakologicznym okresem półtrwania. Aktywność farmakologiczna utrzymuje się mimo zmniejszenia stężenia produktu w osoczu do nieoznaczalnego. Czas trwania aktywności przeciwzapalnej glikokortykosteroidów odpowiada w przybliżeniu czasowi trwania supresji osi HPA (podwzgórze-przysadka-nadnercza).

Dystrybucja

Metyloprednizolon ulega znacznej dystrybucji w tkankach, przenika przez barierę krew-mózg oraz do mleka kobiet karmiących piersią. Objętość dystrybucji wynosi około 1,4 l/kg. W przybliżeniu 77% metyloprednizolonu wiąże się z białkami osocza człowieka.

Metabolizm

U człowieka metyloprednizolon jest metabolizowany w wątrobie do nieaktywnych metabolitów; głównymi metabolitami są 20 α -hydroksymetyloprednizolon i 20 β -hydroksymetyloprednizolon. Metabolizm w wątrobie zachodzi głównie z udziałem enzymu CYP3A4 (Wykaz interakcji produktów leczniczych związanych z metabolizmem, w którym bierze udział CYP3A4, podano w punkcie 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Metyloprednizolon, podobnie jak wiele innych substratów CYP3A4, może być także substratem dla glikoproteiny P należącej do białek transportowych ABC zawierających domenę wiążącą ATP (ang. ATP-binding cassette, ABC), wpływając na dystrybucję tkankową i interakcje z innymi lekami.

Metabolity są wydzielane głównie z moczem w postaci glukuronidów, siarczanów i wolnych związków.

Po dożylnym podaniu metyloprednizolonu znakowanego C14 75% całkowitej radioaktywności stwierdzono w moczu w ciągu 96 godzin, 9% w kale po 5 dniach i 20% w żółci.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji całkowitego metyloprednizolonu jest w zakresie 1,8 do 5,2 godzin. Całkowity klirens wynosi około 5 do 6 ml/min/kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa i badania toksyczności po podaniu wielokrotnym nie określono nieoczekiwanych zagrożeń. Działania toksyczne stwierdzone w badaniach po podaniu wielokrotnym są działaniami, które są spodziewane w przypadku ciągłej ekspozycji na egzogenne steroidy nadnerczy.

Potencjał rakotwórczy:

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt w celu oceny potencjału rakotwórczego, ponieważ lek jest wskazany wyłącznie do leczenia krótkotrwałego.

Potencjał mutageny:

Nie stwierdzono oznak możliwości powodowania mutacji genetycznych i chromosomowych w czasie ograniczonych badań prowadzonych na komórkach bakterii i ssaków.

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

Po podawaniu szczurom, wykazano, że kortykosteroidy zmniejszają płodność.

Wykazano, że kortykosteroidy mają działanie teratogenne w przypadku wielu gatunków, które otrzymały dawki równoważne dawkom ludzkim. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że glikokortykosteroidy takie jak metyloprednizolon indukują wady rozwojowe (rozszerzenie podniebienia, wady rozwojowe szkieletu) oraz opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Metyloprednisolone Sopharma, 40 mg, 250mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:

Disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny

Skład ampułki z rozpuszczalnikiem:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6

6.3 Okres ważności

Metyloprednisolone Sopharma, 40 mg

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampułkach.

2 lata

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań po rozpuszczeniu

Trwałość w trakcie używania po rozpuszczeniu została wykazana dla czasu 6 godzin i temperatury 25°C i 48 godzin w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór należy użyć natychmiast po sporządzeniu. Jeśli roztwór nie zostanie użyty niezwłocznie po sporządzeniu, w trakcie używania użytkownik jest odpowiedzialny za zachowanie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania, czyli nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2–8°C, chyba że roztwór przygotowano lub odtworzenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach sterylnych.

Rozcieńczenie do wlewu dożylnego

Trwałość w trakcie używania po rozcieńczeniu została wykazana dla czasu 6 godzin i temperatury 25°C i 48 godzin w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór należy użyć natychmiast po sporządzeniu. Jeśli roztwór nie zostanie użyty niezwłocznie po sporządzeniu, w trakcie używania użytkownik jest odpowiedzialny za zachowanie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania, czyli nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2–8°C, chyba że

roztwór przygotowano lub odtworzenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach sterylnych.

Methylprednisolone Sopharma, 250 mg

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ampulkach.

5 lat

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań po rozpuszczeniu

Trwałość w trakcie używania po rozpuszczeniu została wykazana dla czasu 6 godzin i temperatury 25°C i 48 godzin w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór należy zużyć natychmiast po sporządzeniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty niezwłocznie po sporządzeniu, w trakcie używania użytkownik jest odpowiedzialny za zachowanie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania, czyli nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2–8°C, chyba że roztwór przygotowano lub odtworzenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach sterylnych.

Rozcieńczenie do wlewu dożylnego

Trwałość w trakcie używania po rozcieńczeniu została wykazana dla czasu 6 godzin i temperatury 25°C i 48 godzin w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór należy zużyć natychmiast po sporządzeniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty niezwłocznie po sporządzeniu, w trakcie używania użytkownik jest odpowiedzialny za zachowanie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania, czyli nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2–8°C, chyba że roztwór przygotowano lub odtworzenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach sterylnych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ampułki z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ampułki z rozpuszczalnikiem:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka OPC z bezbarwnego szkła typu I z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, z oznaczeniem miejsca otwarcia ampułki – kolorową kropką, wraz z ampułką OPC bezbarwną szklaną typu I (z oznaczeniem miejsca otwarcia ampułki – kolorową kropką) z rozpuszczalnikiem oraz ulotką informacyjną, w tekturowym pudełku.

Methylprednisolone Sopharma 40 mg

Każde opakowanie zawiera 10 ampulek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 40 mg w blistrze z folii PVC oraz 10 ampulek z rozpuszczalnikiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 1 ml w blistrze z folii PVC.

Methylprednisolone Sopharma 250 mg

Każde opakowanie zawiera 5 ampulek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 250 mg w blistrze z folii PVC oraz 5 ampulek z rozpuszczalnikiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 5 ml w blistrze z folii PVC.

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

Rekonstytucja roztworu

Do ampułki z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dodać rozpuszczalnik znajdujący się w drugiej ampułce dołączonej do zestawu. Jeśli produkt ma być podawany we wlewie, dodać tak przygotowany roztwór do żądanej ilości roztworu do infuzji - 5% roztworu glukozy, 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy w 0,9% roztworze chlorku sodu.

Nie należy mieszać w jednej strzykawce z innymi produktami leczniczymi!

Przed użyciem należy sprawdzić kolor i przejrzystość roztworu do podawania parenteralnego!

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sopharma Warszawa Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 136, 02-305 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

40 mg – 22217; 250 mg – 22218

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 grudnia 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO