

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methylprednisolone Teva, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 1326 mg metyloprednizolonu sodu bursztynian co odpowiada 1000 mg metyloprednizolonu. Każdy ml przygotowanego roztworu zawiera 62,5 mg metyloprednizolonu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda fiolka zawiera 2,459 mmol (56,6 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub prawie biały, sterylny, liofilizowany proszek.

Roztwór po przygotowaniu:

Przezroczysty, bezbarwny lub jasnobrązowy roztwór.

pH: 7,0 – 8,0

osmolalność: 541,5 - 598,5 mOsmol/kg - dla Methylprednisolone Teva, 40 mg

294,5 – 325,5 mOsmol/kg – dla Methylprednisolone Teva, 125 mg, Methylprednisolone

Teva, 500 mg, Methylprednisolone Teva, 1000 mg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Metyloprednizolon jest wskazany w leczeniu chorób, w których wymagane jest szybkie i intensywne działanie kortykosteroidu, tj.:

- Choroby dermatologiczne
Ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa – Johnsona)
- Choroby alergiczne
Astma oskrzelowa
Sezonowy lub całoroczny alergiczny nieżyt nosa
Obrzęk naczynioruchowy
Anafilaksja
- Choroby żołądka i jelit
Wrzodziejące zapalenie okrężnicy
Choroba Crohna
- Choroby układu oddechowego
Aspiracja treści żołądkowej
Piorunująca lub rozsiana gruźlica (jednocześnie z odpowiednim leczeniem chemioterapeutycznym przeciwgruźliczym)

- Zaburzenia neurologiczne
Wtórny obrzęk mózgu związany z obecnością guza
Nagłe zaostrzenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego
- Inne
Gruźlicze zapalenie opon mózgowych (z odpowiednią terapią przeciwgruźliczą)
Przeszczep

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Metyloprednizolon może być podawany dożylnie lub domięśniowo, preferowane podanie w nagłym przypadku, to wstrzyknięcie dożylnie podane w odpowiednich odstępach czasowych.

Jeżeli metyloprednizolon jest podawany w dużych dawkach dożylnie, należy je podawać przez okres co najmniej 30 minut. Dawki do 250 mg należy podawać dożylnie przez okres co najmniej pięciu minut.

Działania niepożądane mogą być zminimalizowane przez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy okres (patrz punkt 4.4).

Dorośli: Dawkowanie powinno być dostosowane w zależności od nasilenia choroby, dawka początkowa powinna wynosić od 10 do 500 mg. W leczeniu odrzucania przeszczepu po transplantacji, może być konieczna dawka do 1 g/dobę. Choć dawki i sprawozdania z badań wykorzystujących metyloprednizolonu sodu bursztynian w leczeniu odrzucania przeszczepu są zróżnicowane, publikacje literaturowe potwierdzają stosowanie dawek 500 mg do 1 g jako najczęściej wykorzystywanych w przypadku ostrego odrzucania. Leczenie takimi dawkami powinno być ograniczone do 48-72 godzin, aż do momentu ustabilizowania stanu pacjenta, ponieważ długotrwałe leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach może powodować poważne działania niepożądane (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież: W leczeniu wskazań, w których stosuje się duże dawki, takich jak hematologiczne, reumatyczne zaburzenia dermatologiczne i zaburzenia nerek, zaleca się stosowanie dawek od 30 mg/kg mc./dobę do maksymalnie 1 g/dobę. Dawkę można powtórzyć w ciągu trzech kolejnych cykli codziennie lub co drugi dzień. W leczeniu reakcji odrzucania przeszczepu po transplantacji, zaleca się stosowanie dawki od 10 do 20 mg/kg mc./dobę do 3 dni, maksymalnie do 1 g/dobę. W leczeniu chorych na astmę zaleca się stosowanie dawek od 1 do 4 mg/kg mc./dobę przez 1-3 dni. Dawka może być zmniejszona u niemowląt i dzieci, jednak dawkę powinno dostosowywać się do stanu pacjenta i jego odpowiedzi na leczenie, a nie tylko do jego wieku i wagi ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku: Metyloprednizolon jest przede wszystkim stosowany w ostrych, krótkotrwałych stanach. Brak informacji dotyczących konieczności zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Jednakże, leczenie pacjentów w podeszłym wieku powinno uwzględniać poważne konsekwencje częstych działań niepożądanych wywołanych przez kortykosteroidy u pacjentów w podeszłym wieku. Lekarz może zastosować ścisły nadzór kliniczny, jeśli będzie to konieczne (patrz punkt 4.4).

Szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych:

W reakcjach anafilaktycznych należy najpierw podać adrenalinę lub noradrenalinę dla uzyskania natychmiastowego efektu hemodynamicznego, następnie należy wstrzyknąć dożylnie metyloprednizolon (metyloprednizolonu sodu bursztynian) zgodnie z przyjętą procedurą. Istnieją dowody, że kortykosteroidy dzięki długotrwałemu hemodynamicznemu skutkowi, zapobiegają nawrotom ataków ostrych reakcji anafilaktycznych.

W reakcjach nadwrażliwości metyloprednizolon zapewnia złagodzenie objawów w ciągu pół do dwóch godzin. U pacjentów w stanie dychawicznym (*status asthmaticus*) metyloprednizolon może być podawany w dawce 40 mg dożylnie i dawka ta może zostać powtórzona w zależności od

odpowiedzi pacjenta. U niektórych pacjentów z astmą, korzystne może być podanie produktu w powolnej infuzji przez okres kilku godzin.

W reakcji odrzucenia przeszczepu po transplantacji dawki dobowe do 1 g zostały użyte do stłumienia procesów odrzucania. W przypadku ostrego odrzucenia, zazwyczaj stosuje się dawki od 500 mg do 1 g. Leczenie należy kontynuować do momentu ustabilizowania stanu pacjenta, zwykle nie dłużej niż 48-72 godzin.

W przypadku obrzęku mózgu kortykosteroidy stosowane są w celu zmniejszenia lub zapobiegania obrzękom mózgu związanym z nowotworami mózgu (pierwotnymi lub z przerzutami).

U chorych z obrzękami spowodowanymi nowotworem, stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów jest istotne, aby uniknąć wzrostu ciśnienia śródczaszkowego z odbicia. Jeśli obrzęk mózgu pojawi się po zmniejszeniu dawki (krwawienie wewnątrzczaszkowe zostało wykluczone), należy ponownie zwiększyć dawkę i częstość podania pozajelitowego. Pacjenci z niektórymi chorobami nowotworowymi mogą wymagać doustnego leczenia kortykosteroidami trwającego miesiące lub nawet całe życie. Podobne lub większe dawki mogą pomóc w kontroli obrzęku mózgu podczas radioterapii.

Poniżej znajdują się proponowane schematy dawkowania u pacjentów z obrzękiem związanym z nowotworem mózgu.

<u>Schemat (1)</u>	<u>Dawka (mg)</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Przerwa (w godzinach)</u>	<u>Czas trwania</u>
Przed operacją:	20	domięśniowo	3-6	
Podczas operacji:	od 20 do 40	dożylnie	przez godzinę	
Po operacji:	20	domięśniowo	3	24 godziny
	16	domięśniowo	3	24 godziny
	12	domięśniowo	3	24 godziny
	8	domięśniowo	3	24 godziny
	4	domięśniowo	3	24 godziny
	4	domięśniowo	6	24 godziny
	4	domięśniowo	12	24 godziny

<u>Schemat (2)</u>	<u>Dawka (mg)</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Przerwa (w godzinach)</u>	<u>Czas trwania</u>
Przed operacją:	40	domięśniowo	6	2-3
Po operacji:	40	domięśniowo	6	3-5
	20	doustnie	6	1
	12	doustnie	6	1
	8	doustnie	8	1
	4	doustnie	12	1
	4	doustnie		1

Cel: zakończenie leczenia po 10 dniach.

W leczeniu **zaostrzenia stwardnienia rozsianego** u dorosłych, zalecana dawka wynosi 1 g na dobę przez 3 dni. Metyloprednizolon należy podawać we wlewie dożylnym przez okres co najmniej 30 minut.

W innych wskazaniach, dawka początkowa waha się od 10 do 500 mg w zależności od leczonego zaburzenia klinicznego. Większe dawki mogą być stosowane do krótkotrwałego opanowania ciężkich, ostrych stanów. Dawkę początkową, do 250 mg, należy podawać dożylnie przez okres co najmniej 5 minut, dawki przekraczające 250 mg należy podawać dożylnie przez okres co najmniej 30 minut. Kolejne dawki można podawać dożylnie lub domięśniowo, w odstępach w zależności od odpowiedzi

pacjenta na leczenie i jego stanu klinicznego. Leczenie kortykosteroidami jest uzupełnieniem - a nie zastąpieniem - terapii konwencjonalnej.

Instrukcje dotyczące rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metyloprednizolon, inne kortykosteroidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- Zakażenia układowe (chyba że zastosowano odpowiednie leczenie przeciwzakaźne),
- Wstrząs septyczny,
- Obrzęk mózgu związany z malarią,
- Ogólnoustrojowe zakażenia grzybicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Działania niepożądane mogą być zminimalizowane przez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy okres. Zaleca się częste kontrole pacjenta w celu dostosowania odpowiedniego dawkowania w zależności od postępu choroby (patrz punkt 4.2)
- Zanik kory nadnerczy rozwija się podczas długotrwałego leczenia i może utrzymywać się przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia. U pacjentów, którzy otrzymywali większe niż fizjologiczne dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnym (około 6 mg metyloprednizolonu) przez okres dłuższy niż 3 tygodnie, nie należy nagle przerywać leczenia. To, jak zmniejszanie dawki powinno zostać wprowadzone, zależy w dużej mierze od tego, czy choroba może nawrócić w przypadku zmniejszenia dawki kortykosteroidów o działaniu ogólnym. W czasie odstawiania produktu, może być potrzebna ocena klinicznej aktywności choroby. Jeśli nawrót choroby jest mało prawdopodobny z powodu odstawienia kortykosteroidów o działaniu ogólnym, ale istnieje niepewność, co do tłumienia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. HPA - hypothalamic-pituitary-adrenal), dawka kortykosteroidów może być gwałtownie zmniejszona do dawki fizjologicznej. Po osiągnięciu dobowej dawki 6 mg metyloprednizolonu, zmniejszanie dawki należy spowolnić, aby odbudować oś podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Nagłe odstawienie kortykosteroidów o działaniu ogólnym, które były stosowane przez okres maksymalnie 3 tygodni jest właściwe, jeśli w opinii lekarza nawrót choroby jest mało prawdopodobny. U większości pacjentów jest mało prawdopodobne, aby nagłe odstawienie dawek dobowych nie przekraczających 32 mg metyloprednizolonu, stosowanych maksymalnie do 3 tygodni, doprowadziło do klinicznie istotnego tłumienia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

W następujących grupach pacjentów, stopniowe wycofanie leczenia kortykosteroidami należy rozważyć, nawet gdy leczenie trwało 3 tygodnie lub mniej:

- Pacjenci, którzy byli wielokrotnie leczeni kortykosteroidami o działaniu ogólnym, w szczególności, jeżeli są stosowane przez okres dłuższy niż 3 tygodnie.
 - Podczas krótkotrwałego leczenia, które zostało zalecone w przebiegu jednego roku od zaprzestania długotrwałego leczenia (trwającego miesiące lub lata).
 - Pacjenci z podejrzeniem niewydolności korowo-nadnerczowej, innej niż wywołana leczeniem egzogennymi kortykosteroidami.
 - U pacjentów otrzymujących dawki kortykosteroidów większe niż 32 mg na dobę metyloprednizolonu.
 - Pacjenci otrzymujący wielokrotne dawki wieczorem.
- Dane z badań klinicznych przeprowadzonych w celu ustalenia skuteczności metyloprednizolonu we wstrząsie septycznym wskazują, że wyższa śmiertelność wystąpiła u pacjentów przystępujących do badania z podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy lub wtórnie

zakażonych po rozpoczęciu leczenia. Dlatego produkt ten nie powinien być stosowany w leczeniu zespołu septycznego lub wstrząsu septycznego.

- Odnotowano kilka doniesień o zaburzeniach rytmu serca i (lub) zapaści i (lub) zatrzymaniu akcji serca związanych z szybkim podaniem dożylnym dużych dawek metyloprednizolonu sodu bursztynianu (powyżej 500 mg, podawanych przez okres krótszy niż 10 minut). Odnotowano bradykardię w trakcie lub po podaniu dużych dawek metyloprednizolonu sodu bursztynianu, jednak może to być niezależne od szybkości i czasu trwania wlewu.
- Kortykosteroidy mogą maskować niektóre objawy zakażenia i nowe zakażenia mogą pojawić się w trakcie ich stosowania. Tłumienie reakcji zapalnej i czynności układu immunologicznego zwiększa podatność na grzybicze, wirusowe i bakteryjne zakażenia i ich nasilenie. Objawy kliniczne mogą być często nietypowe i mogą być na zaawansowanym etapie przed rozpoznaniem.
- Należy poważnie traktować wirusa ospy wietrznej, ponieważ zwykle niepoważne choroby mogą być śmiertelne u pacjentów z immunosupresją. Pacjenci (lub rodzice dzieci) bez ospy wietrznej w wywiadzie powinni unikać bliskiego kontaktu z chorymi na ospę wietrzną lub półpasiec, a jeżeli są narażeni na taki kontakt, powinni szukać natychmiastowej pomocy lekarskiej. Bierne uodpornienie przez immunoglobulinę ospy i (lub) półpasca (ang. VZIG - varicella/zoster immunoglobulin) jest niezbędne dla narażonych, nieuodpornionych pacjentów otrzymujących kortykosteroidy o działaniu ogólnym lub stosujących je w ciągu ostatnich 3 miesięcy; szczepienia powinny być wykonane w ciągu 10 dni od ekspozycji na ospę wietrzną. Jeśli diagnoza ospy wietrznej jest potwierdzona, chory wymaga specjalistycznej opieki i natychmiastowego leczenia. Leczenia kortykosteroidami nie należy przerywać, a ich dawka może wymagać zwiększenia.
- Należy unikać kontaktu z pacjentami chorymi na odrę. Należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza, jeżeli taki kontakt miał miejsce. Może być potrzebna pofilaktyka zwykłą immunoglobuliną podaną domięśniowo.
- Żywej szczepionki nie należy podawać pacjentom z osłabieniem odpowiedzi immunologicznej. Odpowiedź przeciwciał na inne szczepionki może również być zmniejszona.
- Stosowanie metyloprednizolonu w czynnej gruźlicy powinno być ograniczone do przypadków piorunującej lub rozsianej gruźlicy, w których kortykosteroidy są wykorzystywane do kontrolowania choroby w połączeniu z odpowiednim lekiem przeciwgruźliczym. Jeśli kortykosteroidy są wskazane u pacjentów z ukrytą gruźlicą lub odczynem tuberkulinowym, konieczna jest ich ścisła obserwacja, ponieważ choroba może powrócić. Podczas długotrwałego leczenia kortykosteroidami, tacy pacjenci powinni otrzymywać chemioprophylaktykę.
- Rzadko odnotowano reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia metyloprednizolonem drogą pozajelitową. Lekarz podający produkt leczniczy powinien być przygotowany do odpowiedniego potraktowania i wyleczenia tych schorzeń. Odpowiednie środki ostrożności powinny być podjęte przed podaniem leku, zwłaszcza gdy u pacjenta w wywiadzie występowała alergia na leki.
- Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących leki nasercowe, takie jak digoksyna, z powodu indukowanych steroidami zaburzeń elektrolitowych i (lub) utraty potasu (patrz punkt 4.8).
- Kortykosteroidy nie powinny być stosowane w przypadku urazu głowy lub udaru mózgu, jest mało prawdopodobne, aby ich działanie było w tym przypadku korzystne, a nawet może szkodzić.

Specjalne środki ostrożności:

Należy zachować szczególną ostrożność podczas rozważania stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnym u pacjentów z następującymi zaburzeniami, gdzie częste monitorowanie stanu pacjenta jest konieczne:

- Osteoporoza (kobiety po menopauzie są szczególnie narażone na ryzyko wystąpienia osteoporozy).
- Nadciśnienie tętnicze lub zastoinowa niewydolność serca.
- Trwające lub przebyte ciężkie zaburzenia afektywne (zwłaszcza przebyta psychoza steroidowa).
- Cukrzyca (lub cukrzyca w wywiadzie rodzinnym).
- Pacjent z gruźlicą w wywiadzie.
- Jaskra (lub jaskra w wywiadzie rodzinnym).
- Przebyta miopatia wywołana przez kortykosteroidy.
- Niewydolność wątroby lub marskość wątroby.
- Niewydolność nerek.
- Padaczka.
- Choroba wrzodowa.
- Świeże zespolenie jelita.
- Predyspozycje do zakrzepowego zapalenia żył.
- Ropień lub inne ropotwórcze zakażenia.
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
- Zapalenie uchyłku.
- Miastenia gravis.
- Oczna opryszczka, zagrażająca perforacją rogówki.
- Nadczynność tarczycy.
- Ostatnio przebyty zawał mięśnia sercowego (odnotowano pęknięcie mięśnia sercowego).
- Odnotowano mięsaka Kaposiego u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy. Przerwanie leczenia kortykosteroidami może prowadzić do remisji.
- Pacjenci i (lub) opiekunowie powinni być ostrzeżeni o potencjalnych psychicznych ciężkich działaniach niepożądanych, które mogą wystąpić po zastosowaniu steroidów działających ogólnie (patrz punkt 4.8). Objawy zwykle pojawiają się w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych może być większe po dużych dawkach i (lub) ekspozycji układowej (patrz również punkt 4.5) jednak moc dawki nie pozwala na przewidzenie wystąpienia, rodzaju, nasilenia lub czasu trwania reakcji. Większość reakcji może odnowić się po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu, choć może być konieczne odpowiednie leczenie. Pacjenci i (lub) opiekunowie powinni być powiadomieni o konieczności zasięgnięcia porady lekarza w przypadku nasilenia niepokojących objawów psychologicznych, szczególnie w przypadku pogorszenia nastroju lub podejrzenia myśli samobójczych. Pacjenci i (lub) opiekunowie powinni być wyczuleni na możliwe zaburzenia psychiatryczne, które mogą wystąpić podczas lub natychmiast po zmniejszeniu dawkowania/odstawienia kortykosteroidów działających ogólnie, choć takie reakcje były zgłaszane rzadko.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku rozważania stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnym u pacjentów z istniejącymi lub występującymi w wywiadzie ciężkimi zaburzeniami emocjonalnymi u siebie lub u osób pierwszego stopnia pokrewieństwa. Należy zaliczyć do tego depresję lub zaburzenia maniakalno-depresyjne i przebyta psychoza steroidowa.

Stosowanie u dzieci: kortykosteroidy opóźniają wzrost w okresie niemowlęctwa, dzieciństwa i dojrzewania, co może być nieodwracalne. Leczenie powinno być ograniczone do minimalnej dawki w najkrótszym okresie. Aby zminimalizować tłumienie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz opóźnienie wzrostu, leczenie powinno być prowadzone w miarę możliwości w pojedynczej dawce, co drugi dzień.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku: częste działania niepożądane wywołane przez kortykosteroidy o działaniu ogólnym mogą mieć poważne konsekwencje w podeszłym wieku, szczególnie

osteoporoza, nadciśnienie tętnicze, hipokaliemia, cukrzyca, podatność na infekcje i ścięczenie skóry. Zaleca się częste monitorowanie stanu pacjenta, aby uniknąć sytuacji zagrażającej życiu.

Ten produkt leczniczy zawiera 2,46 mmol (lub 56,6 mg) sodu na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Odnotowano drgawki podczas jednoczesnego stosowania metyloprednizolonu z cyklosporyną. Ponieważ jednoczesne podawanie tych leków powoduje wzajemne hamowanie ich metabolizmu, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia drgawek i innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem obu leków indywidualnie.
- Leki indukujące enzymy wątrobowe, takie jak ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon i aminoglutetimid zwiększają metabolizm kortykosteroidów, a zatem mogą zmniejszyć ich działanie terapeutyczne.
- Leki hamujące aktywność enzymu CYP3A4, takie jak cymetydyna, erytromycyna, ketokonazol, itraconazol, diltiazem i mibefradil, mogą zmniejszać tempo metabolizmu kortykosteroidów, a tym samym mogą zwiększać ich stężenie w surowicy.
- Steroidy mogą zmniejszać działanie antycholinesteraz u pacjentów z miastenią gravis. Pożądane skutki leczenia lekami przeciwcukrzycowymi (włącznie z insuliną), przeciwnadciśnieniowymi i diuretykami są hamowane kortykosteroidami i efekt hipokalaemizujący acetazolamidu, diuretyków pętlowych, diuretyków tiazydowych i karbenoksolonu jest wzmocniony.
- Skuteczność przeciwzakrzepowa kumaryny może zostać wzmocniona przez równoczesne stosowanie kortykosteroidów, dlatego zaleca się ściśle monitorowanie INR lub czasu protrombinowego, aby uniknąć samoistnych krwawień.
- Klirens nerkowy salicylanów zwiększa się po podaniu kortykosteroidów i odstawienie steroidów może doprowadzić do zatrucia salicylanami. Salicylany i niesteroidowe leki przeciwzapalne należy stosować ostrożnie w połączeniu z kortykosteroidami u pacjentów z niedoborem trombiny we krwi.
- Odnotowano interakcję steroidów z lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, takimi jak pankuronium z częściowym odwróceniem bloku nerwowo-mięśniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zdolność kortykosteroidów do przenikania przez łożysko różni się między poszczególnymi lekami, jednak metyloprednizolon nie przenika przez łożysko.

Podawanie kortykosteroidów ciężarnym samicom może być przyczyną nieprawidłowości w rozwoju płodu, w tym rozszczepu podniebienia, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu i może wpływać na wzrost i rozwój mózgu. Brak dowodów na wpływ kortykosteroidów na zwiększenie częstości występowania wad wrodzonych, takich jak rozszczep podniebienia u człowieka, jednak, gdy są one podawane przez dłuższy czas lub wielokrotnie w czasie ciąży, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu. Hipoadrenalizm może teoretycznie wystąpić u noworodków narażonych na kortykosteroidy w okresie okołoporodowym, ale zwykle ustępuje samoistnie po urodzeniu i rzadko jest klinicznie istotny. Podobnie jak wszystkie leki, kortykosteroidy powinny być przepisywane jedynie, gdy korzyści dla matki i dziecka przewyższają ryzyko. Jeżeli kortykosteroidy są jednak niezbędne, pacjentki z prawidłową ciążą mogą być leczone tak, jakby nie były w ciąży.

Karmienie piersią

Kortykosteroidy są wydzielane w małych ilościach do mleka matki, jednak jest małe prawdopodobieństwo, że dawki metyloprednizolonu do 40 mg na dobę powodują ogólnoustrojowe skutki u niemowląt. Niemowlęta matek przyjmujących większe dawki, mogą mieć w pewnym stopniu zahamowaną czynność nadnerczy, ale korzyści z karmienia piersią są prawdopodobnie większe niż jakiegokolwiek teoretyczne ryzyko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Częstotliwość występowania działań niepożądanych według klasyfikacji MedDRA:

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 ($< 1/10\ 000$)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: zatrzymanie sodu i płynów w organizmie, utrata potasu, przejaw utajonej cukrzycy, wzrost zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe stosowane przez chorych na cukrzycę

Rzadko: zasadowica hipokaliemiczna

Zaburzenia serca

Pęknięcie mięśnia sercowego w następstwie zawału serca

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: nadciśnienie tętnicze, zwiększona krzepliwość krwi mogąca spowodować komplikacje trombotyczne

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: osłabienie mięśni, osteoporoza

Rzadko: aseptyczna martwica kości (kości udowej i kości ramiennej), zerwanie ścięgna

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: wrzód trawienny

Niestrawność, wzdęcia, owrzodzenia przełyku, kandydoza przełyku, ostre zapalenie trzustki, perforacja jelit, nudności, wymioty, nieprzyjemny smak w ustach.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: opóźnione gojenie ran

Niezbyt często: atrofia skóry i tkanek miękkich po wstrzyknięciu podskórnym

Rzadko: alergiczne zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: drgawki

Rzadko: podwyższone ciśnienie śródczaszkowe

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: zahamowanie wydzielania endogennego ACTH oraz kortyzolu, objawy jak w zespole

Cushinga, zahamowanie wzrostu w okresie niemowlęctwa, dzieciństwa i dorastania, osteoporoza

Nieregularne miesiączki, brak miesiączki.

Zaburzenia oka

Rzadko: jaskra, zaćma podtorebkowa tylna

Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego z możliwym uszkodzeniem nerwu wzrokowego, ścieńczenie rogówki i twardówki, zaostrzenie wirusowej lub grzybiczej choroby oczu.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: zwiększenie podatności oraz zaostrzenie zakażeń z jednoczesnym tłumieniem objawów klinicznych, zakażenia oportunistyczne, mogące tłumić reakcje na testach skórnych, nawroty nieaktywnej gruźlicy (patrz punkt 4.4)

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, tłumienie reakcji na testy skórne, reakcje alergiczne, czasem reakcje anafilaktyczne ze skurczem oskrzeli

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: szeroki zakres reakcji, w tym psychicznych zaburzeń afektywnych (takich jak drażliwość, euforia, depresja, zmienny nastrój, uzależnienia psychologiczne i myśli samobójcze), zaburzenia psychotyczne (w tym mania, urojenia, omamy i nasilenie schizofrenii), zaburzenia zachowania, drażliwość, lęk, zaburzenia snu, drgawki i zaburzenia poznawcze, w tym poczucie zmieszania i amnezja odnotowano dla wszystkich kortykosteroidów. Reakcje są częste i mogą występować zarówno u dorosłych jak i dzieci. U dorosłych, częstość występowania poważnych działań niepożądanych oszacowano na 5-6%

Zgłaszano występowanie zaburzeń psychicznych po odstawieniu kortykosteroidów.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: skurcz oskrzeli

4.9 Przedawkowanie

Objawy kliniczne przedawkowania metyloprednizolonu nie są znane.

Metyloprednizolon można usunąć za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego, bez hormonów płciowych. Glikokortykosteroidy ATC: H02AB04

Mechanizm działania

Aktywnym składnikiem Methylprednisolone Teva, roztworu do wstrzykiwań jest metyloprednizolon. Metyloprednizolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem. Metyloprednizolon jest syntetycznym analogiem sterydów glikokortykosteroidowych i działa jako silny steroid przeciwzapalny. Metyloprednizolon i jego pochodne stosuje się głównie, jako leki przeciwzapalne lub leki immunosupresyjne.

Metyloprednizolon roztwór do wstrzykiwań może być stosowany we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym w leczeniu stanów patologicznych, w których wymagane jest szybkie i intensywne działanie hormonu. Metyloprednizolon ma silne przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyalergiczne działanie.

Działanie farmakodynamiczne

Glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane ze względu na działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne. Hamują występowanie zarówno wczesnych, jak i późnych objawów stanu zapalnego.

U ludzi ograniczają odpowiedź proliferacyjną na niektóre mitogeny i antygeny. Ze względu na to, że wpływ na produkcję limfokin jest ograniczony, powoduje to ograniczenia w mobilności i aktywacji makrofagów (tłumienie odpornościowe).

Glikokortykosteroidy ograniczają syntezę białek i głównie w mięśniach zwiększają katabolizm białka. Mają liberalny wpływ na lipolizę wywołaną przez katecholaminę lub inne hormony, które wpływają na wzrost poziomu wewnątrzkomórkowego cAMP. Wykazują także niewielką aktywność mineralokortykoidów, na poziomie receptora mineralokortykoidowego. Wywołują w pewnym stopniu zatrzymanie jonów Na^+ i stratę jonów K^+ .

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja

Substancja czynna Metylprednisolone Teva, roztwór do wstrzykiwań występuje w postaci soli sodowej bursztynianu, która *in vivo* jest szybko hydrolizowana do metyloprednizolonu. 40 mg metyloprednizolonu podane w jednej dawce dożylnie, po 25 minutach daje maksymalne stężenie w osoczu 42 – 47 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, a po podaniu 40 mg domięśniowo maksymalne stężenie w osoczu po 120 minutach wynosi 34 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. (Uzyskuje się porównywalną efektywność metyloprednizolonu w obu metodach podania).

Dystrybucja

Tak jak w przypadku endogennych glikokortykosteroidów około 90 % podawanych egzogennie kortykosteroidów, takich jak metyloprednizolon, wiąże się z globulinami wiążącymi kortykosteroidy (CBG) wytwarzanymi przez wątrobę.

Okres półtrwania metyloprednizolonu we krwi wynosi zazwyczaj 3 – 3,5 godziny, czas ten jest krótszy u otyłych pacjentów.

Okres półtrwania metyloprednizolonu może być wydłużony po podawaniu dużych dawek, u pacjentów zestresowanych oraz gdy u pacjenta występuje niedoczynność tarczycy lub choroby wątroby.

Metabolizm i wydalanie

Glikokortykosteroidy są wydalane przez nerki w niezmienionej postaci tylko w 1-20%. Wątroba jest głównym miejscem katabolizmu glikokortykoidowego i metyloprednizolon może być metabolizowany w wielu innych tkankach, w tym w łożysku.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Chociaż szybkość inaktywacji glikokortykoidów w wątrobie jest zmniejszona w związku z niewydolnością wątroby, metabolizm kortykosteroidów nie ulega znaczącej zmianie i dostosowywanie dawki nie jest konieczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania z kortykosteroidami wykonane na ciężarnych zwierzętach, powodowały uszkodzenie płodu. Odnotowano rozszczep podniebienia, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu oraz zahamowanie wzrostu i rozwoju mózgu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:
Sodu wodorotlenek 2N
Sodu wodorotlenek 3%
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Fosforan disodu bezwodny

Laktoza jednowodna (tylko dla Methylprednisolone Teva, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W celu uniknięcia problemów ze zgodnością i stabilnością, jeśli to możliwe metyloprednizolon, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, należy podawać osobno, przez pompę infuzyjną, bez mieszania z innymi lekami i rozpuszczalnikami niż te wymienione w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Zweryfikowano stabilność chemiczną i fizyczną przez 8 godzin w temperaturze 25°C lub przez 24 godziny w lodówce w temperaturze 2-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po pierwszym otwarciu produkt może być przechowywany przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze 2-8°C. Za inne warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego
Fiołkę należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Methylprednisolone Teva 1000 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
Fiołka z bezbarwnego szkła (klasy I), z korkiem z gumy (bromobutyłowej), z aluminiowym wieczkiem i białą, plastikową nakładką, w tekturowym pudełku. Wielkości opakowań: 1, 3 i 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Nie należy stosować produktu leczniczego po upływie terminu ważności umieszczonego na opakowaniu.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Roztwór do wstrzykiwania należy przygotować zgodnie z następującymi wymaganiami:

Produkty do stosowania pozajelitowego należy sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień przed ich podaniem.

Rozcieńczenie powinno być dokonane przy użyciu sterylnej wody do iniekcji.

a) Przygotowanie roztworu do wstrzykiwań: rozpuszczalnik należy dodać do jałowego proszku w warunkach aseptycznych.

Tabela rekonstrukcji:

Moc	Objętość rozpuszczalnika (ml)	Ilość otrzymanego roztworu (ml)	Stężenie nominalne (mg/ml)
40 mg/ fiołkę	1	1	40
125 mg/ fiołkę	2	2	62,5

500 mg/ fiolkę	7,8	8	62,5
1000 mg/ fiolkę	15,6	16	62,5

b) Przygotowanie roztworu do infuzji: sterylny proszek należy rozcieńczyć, jak opisano powyżej. Wstępnie przygotowany roztwór może być rozcieńczony 5% roztworem dekstrozy w wodzie, izotonicznym roztworem soli fizjologicznej lub 5% roztworem dekstrozy w 0,9% roztworze soli fizjologicznej. Aby uniknąć problemów z kompatybilnością z innymi lekami metyloprednizolon należy podawać oddzielnie i tylko w połączeniu z roztworami wymienionymi powyżej.

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

Komentarze:

Lek wydawany na receptę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21522

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2013-10-17

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.02.2014r.