

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Solu-Medrol Act-O-Vial 250 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pulberea pentru soluție injectabilă conține metilprednisolonă hidrogen succinat, care, după reconstituire, se transformă în substanța activă succinat sodic de metilprednisolonă, corespunzător la metilprednisolonă 250 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Solu-Medrol Act-O-Vial 250 mg conține 32,6 mg sodiu pe flacon.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Compartiment inferior: pulbere de culoare albă până la aproape albă.  
Compartiment superior: soluție limpede, incoloră

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Metilprednisolona este indicată în următoarele afecțiuni:

#### Boli endocrine

- insuficiență corticosuprarenală primară sau secundară (în asociere cu mineralocorticoizi, unde este cazul);
- insuficiență corticosuprarenală acută (tratamentul suplimentar cu mineralocorticoizi poate fi necesar);
- șoc secundar insuficienței corticosuprarenale sau șoc care nu răspunde la tratamentul convențional atunci când insuficiența corticosuprarenală poate fi prezentă (dacă activitatea mineralocorticoizilor trebuie evitată);
- preoperator sau în cazul unor traumatisme sau boli severe la pacienți cu insuficiență corticosuprarenală cunoscută sau când rezerva corticosuprarenală este incertă;
- hiperplazie congenitală a suprarenalei;
- tiroidita nesupurativă;
- hipercalcemie paraneoplazică.

#### Boli reumatismale (ca tratament adjuvant de scurtă durată a episoadelor acute sau exacerbarilor)

- osteoartrita post-traumatică;
- sinovita din osteoartrită;

- bursita acută și subacută;
- epicondilita;
- tenosinovita acută nespecifică;
- artrita gutoasă acută;
- artrita psoriazică.

Boli de colagen și boli ale complexului imun (în timpul exacerbărilor sau ca tratament de întreținere în anumite cazuri)

- lupus eritematos sistemic (și nefrită lupică);
- poliartrita reumatoidă, inclusiv poliartrita reumatoidă juvenilă;
- spondilita anchilopoietică;
- cardită reumatismală acută;
- dermatomiozită sistemică (polimiozită);
- poliarterită nodoasă;
- sindrom Goodpasture.

Boli dermatologice

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

Stări alergice (tratamentul stărilor alergice severe sau care nu răspund la medicația convențională)

- astmul bronșic;
- dermatita de contact;
- dermatita atopică;
- boala serului;
- reacțiile de hipersensibilitate la medicamente;
- reacțiile urticariene post-transfuzionale;
- edemul laringian acut neinfecțios.

Boli oftalmologice (afecțiuni alergice și inflamatorii severe, acute și cronice, care afectează ochiul)

- herpes zoster oftalmic;
- irită, iridociclită;
- corioretinită;
- uveită posterioară difuză și coroidită;
- nevrită optică;
- oftalmie simpatică;
- inflamația camerei anterioare;
- conjunctivită alergică;
- ulcere corneene marginale alergice;
- keratită.

Boli gastrointestinale (pentru controlul bolii în perioada critică)

- colită ulceroasă;
- enterita regională.

Boli respiratorii

- sarcoidoză pulmonară simptomatică;
- berilioză;
- tuberculoză pulmonară fulminantă sau miliară (se asociază cu chimioterapie antituberculoasă adecvată);
- sindrom Loeffler (care nu răspunde la alte mijloace terapeutice);

- pneumonie de aspirație;
- pneumonia moderată sau severă cu *Pneumocystis jiroveci* din SIDA (ca tratament adjuvant în primele 72 de ore de tratament inițial anti-pneumocistoză);
- episoade de exacerbare a bronho-pneumopatiei obstructive cronice (BPOC).

#### Boli hematologice

- anemia hemolitică dobândită (autoimună);
- purpura trombocitopenică idiopatică la adulți;
- trombocitopenia secundară la adulți;
- eritroblastopenia;
- anemia hipoplastică congenitală (eritroidă).

#### Boli neoplazice (ca tratament paliativ)

- leucemii și limfoame la adulți;
- leucemii acute la copii;
- pentru îmbunătățirea calității vieții la pacienții cu boli neoplazice în stadiul terminal.

#### Stări edematoase

Pentru provocarea diurezei sau înlăturarea proteinuriei din sindromul nefrotic fără uremie.

#### Boli neurologice

- edem cerebral determinat de tumori primare sau metastatice și/sau asociat cu terapia chirurgicală sau radioterapia;
- episoade acute de scleroză multiplă;
- traumatism acut al măduvei spinării (tratamentul trebuie început în primele 8 ore de la traumatism).

#### Alte afecțiuni

- meningita tuberculoasă cu blocaj subarahnoidian prezent sau iminent (concomitent, se folosesc chimioterapice antituberculoase adecvate);
- trichineloză cu afectare neurologică sau miocardică;
- transplant de organ;
- profilaxia stărilor de greață și a vărsăturilor provocate de chimioterapia antineoplazică.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### Doze

Metilprednisolona poate fi administrată intravenos (i.v.), sub formă de injecție sau perfuzie, sau injectabil intramuscular (i.m.). În tratamentul de urgență inițial modul de administrare de elecție este cel injectabil intravenos. Dozele pot fi scăzute la copii, dar este preferabil ca selectarea dozelor să se facă mai mult în funcție de severitatea afecțiunii și de răspunsul terapeutic, decât de vârsta sau greutatea pacientului. Doza totală zilnică la copii trebuie să fie de minimum 0,5 mg/kg.

Necesitățile de dozare sunt variabile și trebuie individualizate pe baza bolii aflate în tratament, a severității acesteia și a răspunsului pacientului pe întreaga durată a tratamentului. Trebuie luată o decizie risc/beneficiu în fiecare caz în mod continuu.

Trebuie utilizată cea mai mică doză posibilă de corticosteroid pentru a controla afecțiunea aflată în tratament, pentru cea mai mică perioadă. Doza de întreținere potrivită trebuie stabilită prin scăderea dozei inițiale de medicament în reduceri mici, la intervale de timp potrivite, până când este atinsă cea mai mică doză care va menține un răspuns clinic adecvat.

Dacă după tratamentul pe termen lung medicamentul trebuie să fie oprit, acesta trebuie să fie retras în mod gradual, mai degrabă decât brusc (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

După perioada inițială de urgență, trebuie avută în vedere utilizarea unui preparat injectabil cu acțiune mai lungă sau a unui preparat pe cale orală.

Ca tratament adjuvant în afecțiunile care pun viața în pericol, administrați 30 mg/kg i.v., pe parcursul unei perioade de cel puțin 30 de minute. Doza poate fi repetată la fiecare 4 până la 6 ore, timp de până la 48 ore.

Pulsurile de metilprednisolonă i.v., constând în administrarea a 250 mg/zi sau mai mult timp, de câteva zile (de obicei ≤ 5 zile), pot fi potrivite în timpul episoadelor de exacerbare sau al afecțiunilor care nu răspund la tratamentul standard, precum afecțiunile reumatice, lupusul eritematos sistemic, stările edematoase, precum glomerulonefrita sau nefrita lupică. În cazul sclerozei multiple care nu răspunde la tratamentul standard (sau în timpul episoadelor de exacerbare), administrați pulsuri de 500 sau 1000 mg/zi timp de 3 până la 5 zile, într-un interval de 30 de minute.

Ca tratament adjuvant în alte afecțiuni, doza inițială va varia de la 10 la 500 mg i.v., în funcție de starea clinică. Pot fi necesare doze mai mari pentru managementul pe termen scurt al afecțiunilor acute severe. Doze inițiale de până la 250 mg trebuie administrate i.v. într-un interval de cel puțin 5 minute, în timp ce dozele mai mari trebuie administrate într-un interval de cel puțin 30 de minute. Dozele ulterioare pot fi administrate i.v. sau i.m. la intervale dictate de către răspunsul pacientului și de starea clinică.

Pentru a evita problemele de compatibilitate și stabilitate, se recomandă ca succinatul sodic de metilprednisolonă să fie administrat pe cât posibil separat de alte medicamente, fie prin injecție i.v. printr-un perfuzor i.v. sau ca soluție i.v. „în cârcă” sau printr-un infuzomat (vezi pct. 6.6 Instrucțiuni pentru utilizare/manipulare).

### 4.3 Contraindicații

Metilprednisolona este contraindicată:

- la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la metilprednisolonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1;
- la pacienții care au infecții fungice sistemice;
- în administrare intratecală;
- în administrare epidurală.

Administrarea vaccinurilor cu virusuri vii sau vii și atenuate este contraindicată la pacienții cărora li se administrează corticosteroizi în doze imunosupresoare.

A nu se administra nou-născuților sau prematurilor (vezi pct. 4.4).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### *Efecte imunosupresive/Creșterea susceptibilității la infecții*

Corticosteroizii pot crește sensibilitatea la infecții, pot masca anumite semne de infecție, de asemenea, în timpul folosirii lor pot să apară infecții noi. Tratamentul cu glucocorticoizi poate determina scăderea apărării organismului față de infecții și incapacitatea de localizare a acestora. Infecții cu orice agent patogen, inclusiv virusuri, bacterii, fungi, protozoare sau helminți, cu orice localizare în organism, pot fi asociate cu administrarea de corticosteroizi ca monoterapie sau în asocieri cu alți agenți imunosupresori care afectează imunitatea celulară, umorală sau funcția neutrofilelor. Aceste infecții pot fi ușoare, dar și severe și, uneori, letale. Odată cu creșterea dozelor de corticosteroizi, crește și rata complicațiilor infecțioase.

Pacienții care urmează tratament cu medicamente supresoare ale sistemului imunitar sunt mai susceptibili la infecții în comparație cu persoanele sănătoase. De exemplu, varicela și rujeola, pot avea o evoluție mai gravă sau chiar letală la copiii cu sistemul imunitar compromis sau la adulții care urmează tratament cu corticosteroizi.

Administrarea de vaccinuri vii sau vii atenuate este contraindicată la pacienții tratați cu doze imunosupresive de corticosteroizi. Vaccinurile inactivate pot fi administrate acestor pacienți, dar răspunsul la vaccinare poate fi diminuat. Pacienții tratați cu doze non-imunosupresive de corticosteroizi pot fi imunizați în mod normal.

Folosirea metilprednisolonei în tuberculoza activă trebuie limitată la cazurile fulminante sau diseminate, în care glucocorticoizii sunt folosiți în asociere cu chimioterapicele antituberculoase.

Folosirea glucocorticoizilor la pacienții cu tuberculoză latentă sau cu reactivitate la tuberculină, obligă la supravegherea clinică, din cauza posibilității activării bolii. În timpul terapiei prelungite cu glucocorticoizi se recomandă administrarea profilactică de chimioterapice antituberculoase.

S-a raportat apariția sarcomului Kaposi la pacienții care urmează tratament cu corticosteroizi. Întreruperea tratamentului poate determina remisia clinică a bolii.

Rolul corticosteroizilor în șocul septic este controversat, studii mai vechi raportând atât efecte benefice, cât și nocive. Mai recent, s-a sugerat că administrarea suplimentară a corticosteroizilor este benefică la pacienții cu șoc septic stabilit, care prezintă insuficiență corticosuprarenală. Totuși, utilizarea de rutină a acestora în șocul septic nu este recomandată. O revizie sistematică a tratamentului cu corticosteroizi de scurtă durată, în doze crescute, nu susține utilitatea acestora. Cu toate acestea, există meta-analize și o revizie care sugerează că tratamentele de durată mai lungă (5-11 zile) de corticosteroizi în doză mică pot reduce mortalitatea, în special la pacienții cu șoc septic dependent de vasopresoare.

#### *Efecte asupra sistemului imun*

Pot apărea reacții alergice. Deoarece au fost raportate cazuri rare de reacții cutanate și reacții anafilactice/anafilactoidice (de exemplu, bronhospasm) la pacienții tratați cu corticosteroizi, trebuie luate măsuri de precauție adecvate înainte de administrare, în special la cei cu antecedente alergice la anumite medicamente.

#### *Efecte endocrine*

La pacienții tratați cu corticosteroizi și care sunt supuși unui stres neobișnuit, este indicată creșterea dozei de corticosteroizi cu acțiune rapidă înainte, în timpul și după situația de stres.

Dozele farmacologice de corticosteroizi administrați pe perioade mai lungi pot determina o supresie a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian (insuficiență corticosuprarenală secundară). Severitatea și durata insuficienței corticosuprarenale variază de la un pacient la altul și sunt dependente de anumite caracteristici ale tratamentului cu glucocorticoizi, cum ar fi doza, frecvența, momentul administrării și durata acestuia. Acest efect poate fi minimalizat prin efectuarea tratamentului în zile alternative.

De asemenea, oprirea bruscă a tratamentului cu glucocorticoizi poate determina insuficiență corticosuprarenaliană acută ce poate duce la deces.

Insuficiența corticosuprarenală secundară indusă medicamentos poate fi astfel minimalizată prin reducerea gradată a dozelor administrate. Acest tip de insuficiență relativă poate persista câteva luni după întreruperea tratamentului; de aceea, în orice situație de stres care survine în această perioadă, terapia hormonală trebuie reluată.

De asemenea, după oprirea bruscă a administrării glucocorticoizilor, poate apărea un „sindrom de sevraj” steroic, aparent fără a avea legătură cu insuficiența corticosuprarenală. Acest sindrom include simptome cum ar fi: anorexie, greață, vărsături, letargie, dureri de cap, febră, dureri articulare, descumări, mialgie, scădere ponderală și/sau hipotensiune. Se consideră faptul că aceste efecte se datorează mai curând modificării bruște a concentrației de glucocorticoizi și nu valorilor scăzute ale corticosteroizilor.

Deoarece glucocorticoizii pot determina apariția sau agravarea sindromului Cushing, tratamentul cu glucocorticoizi trebuie evitat la pacienții cu boală Cushing.

Efectul corticosteroid este amplificat la pacienții cu hipotiroidism.

#### *Metabolism și nutriție*

Corticosteroizii, inclusiv metilprednisolona, pot crește nivelul glicemiei și pot agrava diabetul preexistent, iar pacienții aflați în tratament îndelungat cu corticosteroizi sunt predispuși la diabet zaharat.

### *Efecte psihice*

Glucocorticoizii pot determina tulburări psihice, de la euforie, insomnie, tulburări de comportament, tulburări de personalitate, până la depresie severă și manifestări psihotice manifeste. De asemenea, este posibilă agravarea instabilității emoționale sau a manifestărilor psihotice preexistente.

Steroizii administrați sistemic pot determina reacții adverse psihice potențial severe. În mod obișnuit, simptomele apar după câteva zile sau săptămâni de la începerea tratamentului.

Majoritatea reacțiilor se remit după reducerea dozei sau după întreruperea tratamentului; deși poate fi necesară instituirea unui tratament specific. După întreruperea tratamentului cu corticosteroizi au fost raportate și efecte psihologice; frecvența acestora este necunoscută. Pacienții/îngrijitorii acestora trebuie sfătuiți să solicite consult medical în cazul apariției simptomelor psihologice, în special în cazul în care se suspectează apariția tulburărilor de comportament sau a ideății suicidare. Pacienții/îngrijitorii acestora trebuie informați cu privire la posibilele tulburări psihice ce pot apărea în timpul sau imediat după micșorarea dozelor/întreruperea tratamentului cu steroizi administrați sistemic.

### *Efecte asupra sistemului nervos*

Corticosteroizii trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu crize convulsive.

Corticosteroizii trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu miastenia gravis (vezi și enunțul referitor la miopatie din secțiunea Efecte musculoscheletice).

Deși studii clinice controlate au demonstrat eficacitatea tratamentului cu corticosteroizi în accelerarea rezoluției exacerbărilor acute din scleroza multiplă, acestea nu arată că tratamentul cu corticosteroizi ar avea un efect asupra prognosticului final sau decursului natural al bolii. Studiile evidențiază faptul că sunt necesare doze relativ crescute de corticosteroizi pentru a avea un efect semnificativ.

Au fost raportate evenimente medicale severe asociate cu administrarea intratecală/epidurală (vezi pct. 4.8).

Au fost raportate cazuri cu lipomatoză epidurală la pacienți aflați în tratament cu corticosteroizi, mai ales asociate cu utilizarea pe termen lung, în doze crescute.

### *Efecte oculare*

Glucocorticoizii trebuie folosiți cu prudență la pacienții cu herpes simplex ocular din cauza posibilității perforării corneei.

Utilizarea corticosteroizilor pe termen îndelungat poate determina apariția cataractei subcapsulare posterioare și a cataractei nucleare (în special la copii), a exoftalmiei sau a presiunii intraoculare crescute, ce ar putea determina apariția glaucomului, cu posibila afectare a nervilor optici. De asemenea, pacienții aflați în tratament cu glucocorticoizi pot dezvolta infecții oculare secundare fungice și virale. Terapia cu corticosteroizi a fost asociată cu apariția corioretinopatiei seroase centrale, ce poate determina dezlipirea retinei.

### *Tulburări de vedere*

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

### *Efecte cardiace*

Efectele adverse ale glucocorticoizilor asupra sistemului cardiovascular, cum ar fi dislipidemia și hipertensiunea, pot predispuce pacienții cu factori de risc cardiovasculari preexistenți, tratați cu glucocorticoizi, la reacții cardiovasculare suplimentare, în cazul în care sunt administrate doze mari sau tratamente prelungite. La această categorie de pacienți tratamentul cu corticosteroizi trebuie administrat judicios și este necesară o monitorizare cardiacă suplimentară și o atenție sporită în ceea ce privește

modificarea factorilor de risc. Incidența complicațiilor datorate administrării de corticosteroizi poate fi redusă prin efectuarea tratamentului în zile alternative sau utilizarea unor doze mai mici.

Aritmii cardiace și/sau colaps circulator și/sau stop cardiac au fost raportate la pacienți la care au fost administrate intravenos rapid doze mari de metilprednisolonă sodiu succinat (mai mult de 0,5 g administrate în mai puțin de 10 minute). În timpul sau după administrarea dozelor mari de metilprednisolonă sodiu succinat s-a raportat bradicardie, care poate să nu fie legată de viteza sau durata administrării.

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, tratamentul sistemic cu corticosteroizi trebuie efectuat cu precauție și numai în cazul în care este absolut necesar.

#### *Efecte vasculare*

S-a raportat apariția trombozei, incluzând tromboembolie venoasă, în asocieră cu corticosteroizi. În consecință, corticosteroizii trebuie să fie administrați cu precauție la pacienții care prezintă sau cu predispoziție pentru tulburări tromboembolice.

Steroizii trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu hipertensiune.

#### *Efecte gastrointestinale*

Dozele crescute de corticosteroizi pot duce la apariția pancreatitei acute.

Nu există un acord general în ceea ce privește cauzalitatea directă dintre administrarea de corticosteroizi și apariția ulcerelor peptice, apărute în timpul tratamentului; cu toate acestea, tratamentul cu glucocorticoizi poate masca simptomatologia ulcerului peptic, astfel încât ulcerul poate evolua cu perforație sau hemoragie, fără o durere semnificativă. În combinație cu administrarea de AINS, riscul apariției ulcerelor gastrointestinale este crescut.

Corticosteroizii trebuie folosiți cu prudență în colita ulceroasă, existând posibilitatea producerii perforației, abscesului sau a infecției piogene. De asemenea, se impune prudență în cazul diverticulitei, anastomozelor intestinale recente, ulcerului peptic activ sau latent, insuficienței renale, hipertensiunii arteriale, osteoporozei sau miasteniei grave.

#### *Efecte hepatobiliare*

Toxicitatea hepatică indusă medicamentos, incluzând hepatită acută sau concentrații crescute ale enzimelor hepatice, poate rezulta în urma administrării de metilprednisolonă în administrări intravenoase ciclice (de obicei la o doză inițială  $\geq 1$  g/zi). S-au raportat cazuri rare de hepatotoxicitate. Timpul până la debut poate fi de câteva săptămâni sau mai mult. În majoritatea cazurilor raportate, rezolvarea evenimentelor adverse a fost observată la întreruperea tratamentului. Prin urmare, este necesară monitorizarea corespunzătoare.

#### *Efecte musculoscheletice*

În cazul folosirii dozelor mari de glucocorticoizi a fost raportată miopatie acută, cel mai frecvent la pacienții cu tulburări de transmitere neuromusculară (de exemplu, miastenia gravă) sau la pacienții tratați concomitent cu blocante neuromusculare (de exemplu, pancuronium). Această miopatie acută este generalizată, poate implica mușchii oculari și respiratori și poate determina cvadripareză. De asemenea, poate crește concentrația creatinkinazei. Ameliorarea sau recuperarea clinică după oprirea tratamentului cu glucocorticoizi poate necesita săptămâni sau chiar ani.

Osteoporoza este o reacție adversă frecventă asociată cu administrarea de glucocorticoizi pe termen lung în doze crescute, dar mai puțin frecvent recunoscută.

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

Este necesară precauție la pacienții cu scleroză sistemică, deoarece s-a observat o incidență crescută a crizei renale în sclerodermie cu corticosteroizi, inclusiv metilprednisolona.

Corticosteroizii trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu insuficiență renală.

### *Investigații diagnostice*

Dozele medii și mari de hidrocortizon sau cortizon pot determina creșteri ale tensiunii arteriale, retenția de sare și apă și excreția crescută de potasiu. Apariția acestor efecte este mai puțin probabilă la administrarea derivaților de sinteză, cu excepția cazurilor în care aceștia sunt utilizați în doze crescute. Poate fi necesară instituirea unei diete fără sare și suplimentarea potasiului. Toți corticosteroizii măresc excreția de calciu.

### *Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate*

Corticosteroizii cu administrare sistemică nu sunt indicați și, prin urmare, nu trebuie să fie utilizați pentru tratamentul leziunilor traumatiche cerebrale: un studiu multicentric a evidențiat un nivel ridicat al mortalității la 2 săptămâni și 6 luni după leziune, la pacienții cărora li s-a administrat metilprednisolonă succinat de sodiu, comparativ cu placebo. Nu a fost stabilită o asociere cauzală cu tratamentul cu metilprednisolonă succinat de sodiu.

### *Alte informații*

Deoarece complicațiile tratamentului cu glucocorticoizi sunt dependente de doză și durata tratamentului, în fiecare caz în parte trebuie apreciat raportul risc/beneficiu și trebuie luată o hotărâre în ceea ce privește doza și durata tratamentului, precum și tipul de tratament: zilnic sau intermitent.

Trebuie utilizată cea mai mică doză posibilă de corticosteroizi care permite controlul afecțiunii tratate și, atunci când este posibilă reducerea dozei, reducerea trebuie efectuată gradat.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv medicamente care conțin cobicistat, este de așteptat să crească riscul de efecte secundare sistemice. Această asociere trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscul crescut de reacții adverse sistemice la corticosteroizi, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru efecte secundare sistemice ale corticosteroizilor (vezi pct. 4.5).

Asocierea aspirinei și a altor agenți antiinflamatori nesteroidieni împreună cu corticosteroizii trebuie efectuată cu atenție.

După administrarea sistemică a corticosteroizilor a fost raportată apariția crizei din feocromocitom; aceasta poate fi fatală. Corticosteroizii trebuie administrați la pacienții cunoscuți sau suspecți de feocromocitom numai după o evaluare adecvată a raportului riscuri/beneficii.

### **Copii și adolescenți**

Creșterea și dezvoltarea sugarilor și a copiilor aflați în tratament de lungă durată cu corticosteroizi trebuie monitorizată cu atenție.

La copiii aflați în tratament cu glucocorticoizi pe termen lung, cu administrare zilnică, poate apărea o întrerupere a creșterii și, de aceea, acest tip de tratament trebuie administrat numai în urgențe majore. Tratamentul cu glucocorticoizi efectuat în zile alternative evită sau reduce la minim apariția acestei reacții adverse.

Sugarii și copiii aflați în tratament pe termen lung cu corticosteroizi prezintă un risc deosebit de creștere a presiunii intracraniene.

Dozele crescute de corticosteroizi pot cauza dezvoltarea pancreatitei la copii.

Copiii născuți prematur pot dezvolta cardiomiopatie hipertrofică în urma administrării de metilprednisolonă, drept urmare trebuie să aibă loc evaluarea corespunzătoare a diagnosticului și monitorizarea funcției și structurii cardiace.

### **Sportivi**

Sportivii trebuie avertizați că produsul poate produce o reacție pozitivă la testele antidoping.

În experiența post-marketing, sindromul de liză tumorală (SLT) a fost raportat la pacienții cu afecțiuni maligne, inclusiv afecțiuni hematologice maligne și tumori solide, în urma utilizării corticosteroizilor sistemici în monoterapie sau în asociere cu alți agenți chimioterapeutici. Pacienții cu risc crescut de SLT, cum ar fi pacienții cu tumori care au o rată de proliferare ridicată, sarcină tumorală mare și



sensibilitate crescută la agenții citotoxici, trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie luate măsurile de precauție adecvate.

### Informații excipienți

Solu-Medrol Act-O-Vial 250 mg conține 32,6 mg sodiu pe flacon echivalent cu 1,63% din doza maximă zilnică recomandată (DZR) de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metilprednisolona este un substrat enzimatic al citocromului P450 (CYP) și este metabolizat în principal de enzima CYP3A4. CYP3A4 este principala enzimă a celei mai abundente subfamilii CYP de la nivelul ficatului adult uman. Aceasta catalizează 6 $\beta$ -hidroxilarea steroizilor, etapa metabolică esențială din faza I atât a corticosteroizilor endogeni, cât și a celor de sinteză. Numeroși alți compuși reprezintă, de asemenea, substraturi ale CYP3A4; s-a demonstrat că unele dintre acestea (precum și alte medicamente) modifică metabolismul glucocorticoizilor prin inducția („up-regulation”) sau inhibiția enzimei CYP3A4.

**INHIBITORI CYP3A4** – Medicamentele care inhibă activitatea CYP3A4 scad, în general, metabolizarea hepatică și cresc concentrația plasmatică a medicamentelor care au ca substrat CYP3A4, cum este și metilprednisolona. În prezența unui inhibitor de CYP3A4, doza de metilprednisolonă trebuie ajustată pentru a evita toxicitatea steroidiană.

**INDUCTORI DE CYP3A4** – Medicamentele care induc activitatea CYP3A4 cresc, în general, metabolizarea hepatică și determină scăderea concentrației plasmatice a medicamentelor care au ca substrat CYP3A4. În cazul administrării concomitente a acestora, poate fi necesară creșterea dozei de metilprednisolonă pentru a obține rezultatul dorit.

**SUBSTRATURI PENTRU CYP3A4** – În prezența unui alt substrat pentru CYP3A4, poate fi afectată metabolizarea hepatică a metilprednisolonei, fiind necesară ajustarea corespunzătoare a dozei. Este posibil ca reacțiile adverse asociate cu utilizarea unui singur medicament să apară mai frecvent la administrarea concomitentă a acestora.

**EFECTE NEMEDIATE DE CYP3A4** – Alte interacțiuni și efecte care apar la administrarea de metilprednisolonă sunt descrise în tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1 prezintă o listă cu interacțiunile medicamentoase sau efectele metilprednisolonei cele mai frecvente și/sau importante din punct de vedere clinic și descrierea acestora.

**Tabelul 1. Interacțiuni/efecte importante ale medicamentului sau ale altor substanțe cu metilprednisolona**

Clasa sau tipul medicamentului - <b>MEDICAMENT</b> sau <b>SUBSTANȚĂ</b>	Interacțiune/efect
Antibacteriene - <b>IZONIAZIDĂ</b>	INHIBITOR DE CYP3A4. În plus, metilprednisolona poate determina creșterea ratei de acetilare și clearance-ul izoniazidei.
Antibiotice, antituberculoase - <b>RIFAMPICINĂ</b>	INDUCTOR DE CYP3A4
Anticoagulante (orale)	Efectul metilprednisolonei asupra anticoagulantelor orale este variabil. Există rapoarte conform cărora efectele anticoagulantelor sunt amplificate, dar și diminuate, atunci când sunt administrate simultan cu CORTICOSTEROIZI. De aceea, indicii de coagulare trebuie monitorizați, pentru a se păstra efectele dorite ale anticoagulantelor.
Anticonvulsive - <b>CARBAMAZEPINĂ</b>	INDUCTOR DE CYP3A4 (și SUBSTRAT)
Anticonvulsive - <b>FENOBARBITAL</b>	INDUCTORI DE CYP3A4

<b>Clasa sau tipul medicamentului - MEDICAMENT sau SUBSTANȚĂ</b>	<b>Interacțiune/efect</b>
- FENITOINĂ	
Anticolinergice - BLOCANTE NEUROMUSCULARE	Corticosteroidii pot influența efectele anticolinergicilor. 1) A fost raportată o miopatie acută asociată utilizării concomitente a unor doze mari de corticosteroizi și anticolinergice, cum ar fi medicamentele de blocare neuromusculară (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții, Musculo-scheletice, pentru informații suplimentare). 2) A fost raportat un efect de antagonism al efectelor de blocare neuromusculară pentru pancuronium și vecuronium, în cazul pacienților care au luat corticosteroizi. Acest tip de interacțiune poate fi de așteptat în cazul oricăror blocante neuromusculare.
Anticolinesterazice	Steroidii pot să reducă efectele anticolinesterazicelor în cazul miastenia gravis.
Antidiabetice	Deoarece corticosteroidii pot crește nivelul glicemiei, este posibil să fie necesară ajustarea dozelor agenților antidiabetici.
Antiemetice - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBITORI CYP3A4 (și SUBSTRATURI)
Antifungice - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	INHIBITORI CYP3A4 (și SUBSTRATURI)
Antivirale - INHIBITORI DE PROTEAZĂ HIV	INHIBITORI CYP3A4 (și SUBSTRATURI) 1) Inhibitorii de protează, cum ar fi indinavir și ritonavir, pot crește concentrațiile plasmatice ale corticosteroizilor. 2) Corticosteroidii pot induce metabolismul inhibitorilor de protează HIV, rezultând în concentrații plasmatice reduse.
Inhibitori de aromatază - AMINOGLUTETIMIDĂ	Supresia corticosuprarenaliană indusă de aminoglutetimidă poate exacerba modificările endocrine determinate de tratamentul îndelungat cu glucocorticoizi.
Blocante ale canalelor de calciu - DILTIAZEM	INHIBITOR CYP3A4 (și SUBSTRAT)
Contraceptive (orale) - ETINILESTRADIOL/ NORETINDRON	INHIBITOR CYP3A4 (și SUBSTRAT)
- SUCUL DE GREPFRUT	INHIBITOR DE CYP3A4
Imunosupresoare - CICLOSPORINĂ	INHIBITOR CYP3A4 (și SUBSTRAT) 1) Utilizarea concomitentă de ciclosporină și metilprednisolonă determină inhibarea reciprocă a metabolismului, aceasta putând crește concentrațiile plasmatice ale unuia sau ale ambelor medicamente. De aceea, este posibil ca reacțiile adverse asociate cu utilizarea unui singur medicament să apară mai frecvent la administrarea concomitentă a acestora. 2) Au fost raportate convulsii asociate utilizării concomitente a metilprednisolonei și ciclosporinei.
Imunosupresoare - CICLOFOSFAMIDĂ - TACROLIMUS	SUBSTRATURI PENTRU CYP3A4
Antibacteriene macrolide - CLARITROMICINĂ - ERITROMICINĂ	INHIBITORI CYP3A4 (și SUBSTRATURI)
Antibacteriene macrolide - TROLEANDOMICINĂ	INHIBITOR DE CYP3A4

<b>Clasa sau tipul medicamentului - MEDICAMENT sau SUBSTANȚĂ</b>	<b>Interacțiune/effect</b>
AINS (antiinflamatorii nesteroidiene) - ACID ACETILSALICILIC în doze mari	1) Administrarea concomitentă a corticosteroizilor cu AINS poate determina creșterea incidenței ulcerărilor și hemoragiilor gastrointestinale. 2) Metilprednisolona poate determina creșterea clearance-ului acidului acetilsalicilic în doze mari, ducând la o scădere a nivelurilor de salicilați serici. Întreruperea tratamentului cu metilprednisolona poate determina creșterea nivelurilor de salicilat seric, determinând un risc crescut de toxicitate la salicilați.
Agenți care elimină potasiul	La administrarea concomitentă a corticosteroizilor cu agenți care elimină potasiul (diuretice), trebuie realizată o supraveghere atentă a pacienților pentru a descoperi apariția hipopotasemiei. Există, de asemenea, un risc crescut de hipopotasemie în cazul utilizării concomitente a corticosteroizilor cu amfotericină B, xanteni sau beta <sub>2</sub> agoniști.

### Incompatibilități

Pentru a evita problemele de compatibilitate și stabilitate, se recomandă ca metilprednisolona să fie administrată separat față de alți compuși administrați pe cale intravenoasă. Medicamentele care sunt fizic incompatibile în soluție cu metilprednisolona sodiu succinat includ, printre altele: alopurinol sodic, doxapram clorhidrat, tigeciclină, clorhidrat de diltiazem, gluconat de calciu, bromură de vecuroniu, bromură de rocuroniu, cisatracurium besilat, glicopirilat, propofol (vezi pct. 6.2).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat că tratamentul cu corticosteroizi afectează fertilitatea (vezi pct. 5.3).

### Sarcina

Studiile efectuate la animale au arătat că corticosteroizii administrați la mamă în doze mari pot determina malformații fetale. Totuși, când sunt administrați femeilor gravide, corticosteroizii nu par a determina anomalii congenitale.

Deoarece nu au fost efectuate studii adecvate cu metilprednisolonă privind reproducerea umană, acest medicament trebuie folosit în timpul sarcinii numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu terapeutic matern/risc potențial fetal.

Anumiți corticosteroizi traversează cu ușurință placentă. Un studiu retrospectiv a relevat o incidență crescută a greutății mici la naștere la copiii născuți de mame cărora li s-au administrat corticosteroizi. La om, riscul greutății scăzute la naștere pare să fie corelat cu doza și poate fi minimizat prin administrarea unor doze reduse de corticosteroizi. Copiii născuți de mame care au efectuat tratament cu doze substanțiale de corticosteroizi în timpul sarcinii trebuie monitorizați cu atenție și evaluați pentru a descoperi semnele de insuficiență corticosuprarenală, deși insuficiența corticosuprarenală neonatală pare să fie rară la sugarii expuși la corticosteroizi în viața intrauterină.

Nu se cunoaște nici un efect advers în timpul travaliului și al expulziei.

La sugarii născuți de mame cărora li s-a administrat tratament îndelungat cu corticosteroizi în timpul sarcinii s-a observat apariția cataractei.

### Alăptarea

Corticosteroizii sunt excretați în laptele matern.

Corticosteroizii care ajung în laptele matern pot opri creșterea și pot interfera cu producția endogenă de glucocorticoizi la sugarii alăptați la sân. Acest medicament trebuie administrat la femei care alăptează numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu terapeutic matern/risc potențial fetal.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Efectele corticosteroizilor asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje nu au fost evaluate sistematic. După tratamentul cu corticosteroizi este posibilă apariția unor reacții adverse, cum ar fi amețeala, vertijul, tulburările vizuale și fatigabilitatea. În cazul în care prezintă asemenea reacții adverse, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu următoarele căi de administrare contraindicate: Intratecală/epidurală: arahnoidită, tulburări gastrointestinale funcționale/disfuncții biliare, cefalee, meningită, parapareză/paraplegie, convulsii, tulburări senzoriale.

Frecvența de apariție a acestor reacții adverse este necunoscută.

Tabelul 2. Reacții adverse

Clasificare MedRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
<i>Infecții și infestări</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Infecție oportunistă; infecție; peritonită <sup>#</sup>
<i>Tulburări hematologice și limfatică</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Leucocitoză
<i>Tulburări ale sistemului imun</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hipersensibilitate medicamentoasă; reacție anafilactică, anafilactoidă)
<i>Tulburări endocrine</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Sindrom cushingoid; suprimarea axului suprarenal hipotalamic hipofizar; sindrom de sevraj steroidic
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Acidoză metabolică, lipomatoză epidurală; retenție sodică; retenție lichidiană; alcaloză hipokaliemică; dislipidemie; scăderea toleranței la glucoză; creșterea necesarului de insulină (sau de antidiabetice orale la diabetici); lipomatoză; creșterea apetitului (care poate duce la creștere în greutate)
<i>Tulburări psihice</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Tulburări afective (inclusiv dispoziție depresivă, dispoziție euforică, instabilitate afectivă, dependență de droguri, ideeație suicidară); tulburări psihotice (inclusiv manie, delir, halucinații și schizofrenie); tulburări mentale; modificări de personalitate; stare de confuzie; anxietate; instabilitate dispozițională; comportament anormal; insomnie; iritabilitate
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hipertensiune intracraniană (cu papiloedem [ <i>pseudotumor cerebri</i> ]); crize; amnezie; tulburare cognitivă; amețeli; cefalee
<i>Tulburări oculare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Corioretinopatie; cataractă; glaucom; exoftalmie; vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Vertij
<i>Tulburări cardiace</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Insuficiență cardiacă congestivă la pacienții susceptibili; aritmii
<i>Tulburări vasculare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Evenimente trombotice; hipertensiune arterială; hipotensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Embolie pulmonară; sughiț

<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Ulcer peptic (cu posibile perforații și hemoragii); perforație intestinală; hemoragie gastrică; pancreatită; esofagită ulcerativă; esofagită; distensie abdominală; durere abdominală; diaree; dispepsie; greață
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hepatită†; valori crescute ale enzimelor hepatice (ex. ALT, AST, fosfataza alcalină)
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Angioedem; edem periferic; hirsutism; peteșii; echimoze; atrofie cutanată; eritem; hiperhidroză; striuri cutanate; erupție cutanată tranzitorie; prurit; urticarie; acnee; hipopigmentare cutanată
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Slăbiciune musculară; mialgie; miopatie; atrofie musculară; osteoporoză; osteonecroză; fractură patologică; osteoartropatie neuropatică; artralgie; retard de creștere
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Menstruații neregulate; amenoree
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Întârzierea vindecării rănilor; edem periferic; fatigabilitate; stare generală de rău; reacții la locul injectării
<i>Investigații diagnostice</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Creșterea presiunii intraoculare; scăderea toleranței la carbohidrați; scăderea nivelului de potasiu seric; creșterea nivelului de calciu în urină; creșterea nivelului de uree serică; supresia reacțiilor la testele cutanate*
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Ruptură de tendon (în particulat tendonul lui Ahile); fractură spinală compresivă (fractură compresivă ale corpurilor vertebrale)

\*Termenul nu este cel preferat de MEDRA.

† Hepatita a fost raportată la administrare intravenoasă (vezi pct 4.4).

# Peritonita poate fi principalul semn sau simptom al unei tulburări gastrointestinale, cum ar fi perforarea, obstrucția sau pancreatita (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478 - RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Nu există simptome clinice de supradozaj acut cu succinat sodic de metilprednisolonă.

Cazurile raportate de toxicitate acută și/sau deces prin supradozaj de corticosteroizi sunt rare. În cazul unui supradozaj, nu există un antidot specific; tratamentul este suportiv și simptomatic.

Metilprednisolona este dializabilă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente hormonale sistemice, excluzând hormonii sexuali și insulinele, corticoizi pentru administrare sistemică, glucocorticoizi, codul ATC: H02AB04

Metilprednisolona este un glucocorticoid cu acțiune antiinflamatorie mai puternică decât a prednisolonei și chiar cu efecte mai slabe de retenție hidrosalină decât prednisolona.

Succinatul sodic de metilprednisolonă prezintă aceeași acțiune metabolică și antiinflamatorie ca și metilprednisolona. Administrați parenteral și în cantități echivalente, cei doi compuși prezintă o activitate biologică echivalentă. În urma administrării intravenoase, potența relativă a succinatului sodic de metilprednisolonă față de cea a succinatului sodic de hidrocortizon, demonstrată de scăderea numărului de eozinofile, este de cel puțin 4 la 1.

Aceste rezultate sunt concordante cu potența relativă a metilprednisolonei față de hidrocortizon în urma administrării orale.

Metilprednisolona a fost investigată pentru leziunea acută a măduvei spinării în zona cervicală în cadrul a două studii comparative naționale, pentru leziunile acute ale măduvei spinării, randomizate, în regim dublu orb (NASCIS 2 și 3). Efectul dozelor ridicate de metilprednisolonă administrată ca bolus inițial de 30 mg/kg i.v., timp de 15 minute, urmat 45 de minute mai târziu de o perfuzie continuă de 5,4 mg/kg și oră, timp de 24 de ore, a fost semnificativ pentru recuperarea neurologică atunci când a fost administrată pacienților în interval de 8 ore de la leziune (NASCIS 2) și recuperarea motorie a fost mai crescută pentru acei pacienți la care tratamentul s-a început în interval de 3 până la 8 ore de la leziune și au fost tratați cu același regim timp de 48 de ore (NASCIS 3).

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica metilprednisolonei este liniară, independentă de calea de administrare.

#### Absorbție:

După o doză intramusculară de 40 mg de succinat sodic de metilprednisolonă, administrată la paisprezece voluntari bărbați adulți, concentrația de vârf medie de 454 ng/ml a fost atinsă după 1 oră. La 12 ore, concentrația plasmatică de metilprednisolonă a scăzut la 31,9 ng/ml. Nu s-a mai detectat metilprednisolonă la 18 ore după administrare. Pe baza suprafeței de sub curba timp-concentrație, indicație a medicamentului total absorbit, s-a constatat că administrarea intramusculară a succinatului sodic de metilprednisolonă este echivalentă cu administrarea intravenoasă a aceleiași doze.

Rezultatele unui studiu au indicat că esterul sodiu succinat al metilprednisolonei este convertit rapid și extensiv în radicalul metilprednisolonă activ, pe toate căile de administrare. S-a descoperit că gradele de absorbție ale metilprednisolonei libere în urma administrărilor intravenoasă și intramusculară au fost echivalente și semnificativ mai mari decât cele obținute în urma administrării soluției orale și a comprimatelor orale de metilprednisolonă. Deoarece cantitatea de metilprednisolonă absorbită în urma tratamentelor intravenos și intramuscular a fost echivalentă, în pofida cantității mai mari de ester hemisuccinat care a ajuns în circulația generală în urma administrării intravenoase, se pare că în urma injectării intramusculare esterul este convertit în cadrul țesutului, cu o absorbție ulterioară sub formă de metilprednisolonă liberă.

#### Distribuție:

Metilprednisolona este distribuită în mare cantitate în țesuturi, trece bariera hematoencefalică și este secretată în laptele matern. Volumul aparent de distribuție al acesteia este de aproximativ 1,4 l/kg. Legarea de proteine plasmatică pentru metilprednisolonă la om este de aproximativ 77%.

#### Metabolism:

La om, metilprednisolona este metabolizată în ficat până la metaboliții inactivi; metaboliții majori sunt 20 $\alpha$ -hidroximetilprednisolona și 20 $\beta$ -hidroximetilprednisolona. Metabolizarea în ficat are loc în

principal prin intermediul CYP3A4 (pentru o listă a interacțiunilor cu alte medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A4, vezi pct. 4.5).

Metilprednisolona, ca multe alte substraturi CYP3A4, poate fi, de asemenea, substrat pentru proteina transportoare glicoproteină P, fixatoare de ATP (ABC), influențând distribuția în țesuturi și interacțiunile cu alte medicamente.

#### Eliminare:

Timpul mediu de înjumătățire la eliminare pentru metilprednisolona totală este cuprins în intervalul de 1,8 până la 5,2 ore. Clearance-ul total este de aproximativ 5 până la 6 ml/min/kg.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile cu doze repetate efectuate la animale s-au observat aceleași fenomene de toxicitate cu cele cunoscute de la expunerea continuă la glucocorticoizii exogeni.

Administrarea intraperitoneală la șoarece și șobolan nu a evidențiat efecte teratogene, dar administrarea Solu-Medrol Act-O-Vial subcutanat într-un studiu efectuat la șobolan a indus malformații scheletice. Solu-Medrol Act-O-Vial nu a indus leziuni cromozomiale în cadrul testului leziunilor ADN induse prin eluție alcalină, fiind improbabil ca succinatul sodic de metilprednisolonă să fie genotoxic.

#### Carcinogeneză:

Metilprednisolona nu a fost evaluată formal în cadrul unor studii de carcinogenicitate la rozătoare. S-au obținut rezultate variabile cu alți glucocorticoizi testați din punct de vedere al carcinogenității la șoareci și șobolani. Cu toate acestea, datele publicate arată că mai mulți glucocorticoizi înrudiți, inclusiv budesonida, prednisolonul și triamcinolonul acetonid, pot crește incidența adenoamelor și a carcinoamelor hepatocelulare după administrarea orală în apa de băut la șoareci masculi. Aceste efecte tumorigene au apărut în cazul dozelor mai mici decât dozele clinice tipice în funcție de suprafața corporală ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

#### Mutagenitate:

Metilprednisolona nu a fost evaluată formal în cadrul unor studii de genotoxicitate. Cu toate acestea, metilprednisolona sulfonat, care se aseamănă din punct de vedere structural cu metilprednisolona, nu a fost mutagenă, cu sau fără activare metabolică, în cazul *Salmonella typhimurium* în concentrații de 250 până la 2000  $\mu\text{g}/\text{placă}$ , sau în cazul unui test de mutație genică pe celule de mamifere folosind celule ovariene de hamster chinezesc cu o concentrație între 2000 și 10000  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Metilprednisolona suleptanat nu a indus sinteza neprogramată a ADN-ului la hepatocite primare de șobolani în cazul unei concentrații între 5 și 1000  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . În plus, o analiză a datelor publicate arată că prednisolona farnesilat (PNF), care se aseamănă din punct de vedere structural cu metilprednisolona, nu a fost mutagenă, cu sau fără activare metabolică, în cazul tulpinilor de *Salmonella typhimurium* și *Escherichia coli* în concentrații de 312 până la 5000  $\mu\text{g}/\text{placă}$ . În cazul unei linii de celule de tip fibroblastic de hamster chinezesc, PNF a generat o ușoară creștere a incidenței aberațiilor cromozomiale structurale cu activare metabolică în cazul celei mai mari concentrații testate de 1500  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere:

În studii efectuate la șobolani, s-a demonstrat că tratamentul cu corticosteroizi reduce fertilitatea. Șobolanilor masculi le-au fost administrate doze de corticosteron de 0, 10 și 25  $\text{mg}/\text{kg}/\text{zi}$  prin injecție subcutanată, o dată pe zi, timp de 6 săptămâni, și au fost împerecheați ulterior cu femele netratate. Doza crescută a fost redusă la 20  $\text{mg}/\text{kg}/\text{zi}$  după Ziua 15. A fost observată o reducere a dopurilor de copulație, care ar putea fi o consecință a scăderii în greutate a organelor accesorii. A scăzut numărul de implantări și de fete vii.

La numeroase specii s-a demonstrat teratogenitatea corticosteroizilor administrați în doze echivalente cu cele folosite la om. În studiile efectuate asupra funcției de reproducere la animale, s-a demonstrat că glucocorticoizii, cum ar fi metilprednisolona, sporesc incidența malformațiilor (palatoschizis,

malformații osoase), a letalității embrio-fetale (de exemplu, creșterea numărului de resorbții) și a întâzierii creșterii intrauterine.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Compartiment inferior cu pulbere:  
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat  
Fosfat disodic  
Hidroxid de sodiu (soluție 10%)

Compartiment superior cu solvent:  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Compatibilitatea și stabilitatea soluțiilor de metilprednisolonă injectabile intravenos cu alte medicamente, în amestecuri pentru administrare i.v., depinde de pH-ul amestecului, concentrație, timp, temperatură și capacitatea metilprednisolonei de a se dizolva.

De aceea, pentru a evita problemele de compatibilitate și stabilitate, se recomandă ca metilprednisolona să fie administrată ori de câte ori este posibil separat de alte medicamente, fie prin injectare i.v. dintr-o seringă conectată la sistemul de perfuzie, fie dintr-un flacon atașat sistemului de perfuzie.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

După ambalarea pentru comercializare - 5 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original - după ambalarea pentru comercializare. A fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică după reconstituire/diluare cu alte soluții perfuzabile timp de 3 ore, dacă se păstrează la 20 - 25°C și timp de 24 ore, dacă se păstrează la 2 - 8°C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare premergătoare utilizării intră în responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, acestea nu vor depăși 24 ore la 2 - 8°C, dacă reconstituirea s-a făcut în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 1 flacon bicompartimentat de sticlă incoloră tip I care conține pulbere pentru soluție injectabilă (în compartimentul inferior) și 4 ml solvent (în compartimentul superior).

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

#### *Pregătirea soluțiilor*

Pentru pregătirea soluțiilor perfuzabile intravenos, în primul rând metilprednisolona sodiu succinat trebuie reconstituită conform instrucțiunilor. Tratamentul trebuie inițiat prin administrarea i.v. a succinatului sodic de metilprednisolonă pe o durată de cel puțin 5 minute (folosind, de exemplu, doze de până la 250 mg), până la cel puțin 30 de minute (folosind, de exemplu, doze de 250 mg sau mai mari). Dozele ulterioare pot fi extrase și administrate în mod similar. Dacă este necesar, medicamentul poate fi administrat diluat în anumite soluții, prin amestecarea medicamentului reconstituit cu glucoză soluție 5% în apă sau ser fiziologic, sau cu glucoză soluție 5% în clorură de sodiu 0,45% sau 0,9%. Soluția de reconstituire rezultată se păstrează, pentru o diluție suplimentară, la 20°C până la 25°C și se utilizează în decurs de 3 ore sau se păstrează soluția de reconstituire, pentru o diluție suplimentară, la 2°C până la 8°C și se utilizează în decurs de 24 de ore.

Instrucțiuni pentru folosirea flaconului bicompartimentat Act-O-Vial



1. Se înlătură capacul protector, se apasă activatorul din capacul de plastic printr-un sfert de rotație pentru a forța solventul să pătrundă în compartimentul inferior al flaconului.
2. Soluția care rezultă se agită cu blândețe, pentru omogenizare. Soluția trebuie folosită în maximum 48 de ore.
3. Porțiunea descoperită a dopului de cauciuc se sterilizează.
4. Se străpunge dopul cu acul până ce vârful acestuia devine ușor vizibil de cealaltă parte a dopului, apoi flaconul se întoarce cu gura în jos și se extrage doza necesară de medicament.

Medicamentele pentru administrare parenterală se examinează pentru a verifica absența particulelor vizibile și a modificărilor de culoare înaintea administrării, ori de câte ori soluția și recipientul o permite.

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

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

PFIZER EUROPE MA EEIG,  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles, Belgia

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12873/2019/01

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2019

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.