

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metilprednisolon Rompharm 250 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
Metilprednisolon Rompharm 500 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

#### **Metilprednisolon Rompharm 250 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

Fiecare flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă conține succinat sodic de metilprednisolon (care se formează după dizolvarea hidrogensuccinatului de metilprednisolon și a hidroxidului de sodiu în solvent) corespunzător la metilprednisolon 250 mg.

Solvent:

4 ml de solvent.

Excipienți cu efect cunoscut:

Sodiu:

Metilprednisolon Rompharm 250 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă conține sodiu 1,2 mmol per flacon echivalent cu sodiu 27,58 mg în fiecare flacon de pulbere.

Alcool benzilic:

Metilprednisolon Rompharm 250 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă conține alcool benzilic 36 mg per fiecare fiolă de solvent.

#### **Metilprednisolon Rompharm 500 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

Fiecare flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă conține succinat sodic de metilprednisolon (care se formează după dizolvarea hidrogensuccinatului de metilprednisolon și a hidroxidului de sodiu în solvent) corespunzător la metilprednisolon 500 mg.

Solvent:

7,8 ml de solvent.

Excipienți cu efect cunoscut:

Sodiu:

Metilprednisolon Rompharm 500 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă conține sodiu 2,4 mmol per flacon echivalent cu sodiu 55,37 mg în fiecare flacon de pulbere.

Alcool benzilic:

Metilprednisolon Rompharm 500 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă conține alcool benzilic 70,20 mg per fiecare fiolă de solvent.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: soluție limpede, incoloră, sterilă, practic lipsită de particule vizibile.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Succinatul sodic de metilprednisolon este indicat în următoarele afecțiuni:

#### *Boli endocrine:*

- Insuficiență corticosuprarenală primară sau secundară. În aceste cazuri, asocierea cu mineralocorticoizii trebuie asigurată;
- Creșterea solicitării corticosuprarenale (de exemplu, preoperator sau în cazul unor boli severe, traumatisme), dacă se suspectează insuficiența corticosuprarenală;
- Hiperplazie congenitală a suprarenalei;
- Tiroidita nesupurativă;
- Hipercalcemie paraneoplazică.

#### *Boli reumatice:*

Ca tratament adjuvant de scurtă durată a exacerbărilor acute în cazul pacienților cu următoarele afecțiuni:

- osteoartrită post-traumatică;
- sinovită din osteoartrită;
- poliartrită reumatoidă inclusiv artrită reumatoidă juvenilă.

În unele cazuri, poate fi necesar un tratament de întreținere cu doze mici, caz în care se recomandă trecerea la o formulă orală a unui alt medicament care conține metilprednisolon:

- Bursită acută și subacută;
- Epicondilită;
- Tenosinovită acută nespecifică;
- Artrită gutoasă acută;
- Spondilită anchilozantă;
- Artrită psoriazică.

#### *Boli de colagen și boli ale complexului imun:*

În timpul exacerbărilor sau ca tratament de întreținere în cazul pacienților cu următoarele afecțiuni:

- Cardită reumatică acută;
- Sindromul Goodpasture;
- Poliarterită nodoasă;
- Dermatomiozită sistemică (polimiozită);
- Lupus eritematos sistemic (inclusiv nefrită lupică).

#### *Boli dermatologice:*

- Dermatite: dermatită exfoliativă; dermatită buloasă herpetiformă; dermatită seboreică severă; dermatită de contact; dermatită atopică;
- Pemfigus;
- Eritem polimorf sever (sindrom Stevens-Johnson);
- Psoriazis sever.

#### *Stări alergice:*

Tratamentul stărilor alergice severe sau care nu răspund la medicația convențională:

- Edemul laringian acut neinfecțios care nu cedează după tratamentul cu epinefrină (adrenalină);
- Reacțiile de hipersensibilitate la medicamente;
- Boala serului;
- Reacțiile urticariene post-transfuzionale;

Terapia cu corticosteroizi nu înlocuiește terapia convențională (de exemplu, epinefrina).

#### *Boli oftalmologice:*

Afecțiuni alergice și inflamatorii severe acute și cronice care afectează ochiul:

- Inflamația camerei anterioare;
- Conjunctivită alergică;
- Ulcere corneene marginale alergice;
- Herpes zoster oftalmic;
- Unele forme de keratită;
- Nevrită optică;
- Uveită;
- Irită, iridociclită;
- Corioretinită;
- Oftalmie simpatică (OS).

*Boli gastrointestinale:*

- Exacerbările acute ale colitei ulcerative și ale bolii Crohn.

*Boli respiratorii:*

- Astm bronșic;
- Pneumonie de aspirație;
- Berilioză;
- Sindrom Loeffler;
- Sarcoidoză;
- Tuberculoză fulminantă sau diseminată (se asociază cu chimioterapie antituberculoasă adecvată);
- Pneumonia moderată sau severă cu *Pneumocystis jiroveci* (PCP) din SIDA (ca tratament adjuvant).

*Boli hematologice:*

- Anemia hemolitică autoimună;
- Anemia hipoplastică congenitală (eritroidă);
- Eritroblastopenia;
- Purpura trombocitopenică idiopatică la adulți (se poate administra doar intravenos; administrarea intramusculară este contraindicată!);
- Trombocitopenia secundară la adulți.

*Boli neoplazice (ca tratament paliativ):*

- Leucemii acute la copii;
- Leucemii și limfoame la adulți;
- Pentru îmbunătățirea calității vieții la pacienții cu boli neoplazice în stadiul terminal;
- Pentru a preveni greața și vărsăturile asociate cu tratamentul chimioterapic.

*Boli renale/Stări edematoase:*

- Pentru provocarea diurezei sau înlăturarea proteinuriei din sindromul nefrotic fără uremie cauzat de lupus eritematos sau idiopatic.

*Boli neurologice:*

- Edem cerebral (determinat de tumori primare și metastatice sau asociat cu intervenția chirurgicală sau radioterapia);
- Episoade acute ale exacerbării sclerozei multiple;
- Meningita bazilară tuberculoasă cu blocaj subarahnoidian (obstrucție de drenaj) sau în asociere cu chimioterapia antituberculoasă, dacă există un risc în acest sens.

*Afecțiuni cardiovasculare:*

- Șoc cardiogen datorat insuficienței corticosuprenale;
- Șoc cardiogen care nu răspunde la tratamentul convențional dacă se suspectează insuficiența corticosuprenală.

*Transplantul de organe:*

- Pentru a preveni respingerea unui organ transplantat.

*Alte afecțiuni:*

- În caz de trichineloză cu afectare neurologică sau miocardică (în asociere cu tratament antiparazitar adecvat).

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Dozele necesare sunt variabile și trebuie individualizate în funcție de boala tratată, de severitatea acesteia și de răspunsul pacientului pe întreaga durată a tratamentului. În fiecare caz în parte trebuie luată o decizie în mod continuu privind raportul risc/beneficiu.

Pentru a controla boala tratată trebuie utilizată cea mai mică doză posibilă de corticosteroid pe o perioadă cât mai scurtă de timp. Doza de întreținere adecvată trebuie determinată prin scăderea treptată a dozei inițiale de medicament, la intervale de timp adecvate, până când se ajunge la cea mai mică doză, care va menține un răspuns clinic adecvat.

Dacă medicamentul trebuie întrerupt după un tratament de lungă durată, doza se va reduce treptat și nu brusc (vezi pct. 4.4).

După perioada inițială de urgență, trebuie să se ia în considerare utilizarea unui preparat injectabil cu acțiune mai lungă sau a unui preparat oral.

### Administrarea ca terapie adjuvantă:

Ca tratament adjuvant în cazul unor afecțiuni care pun viața în pericol, trebuie administrată o doză de 30 mg/kg de greutate corporală pe cale intravenoasă (i.v.) timp de cel puțin 30 de minute. Această doză poate fi repetată la fiecare 4-6 ore, timp de până la 48 de ore.

Ca terapie adjuvantă pentru alte afecțiuni, doza inițială poate varia în funcție de starea clinică de la 10 la 500 mg, administrată intravenos (i.v.). Pentru gestionarea pe termen scurt a afecțiunilor acute și severe, doze mai mari pot fi necesare. Dozele inițiale de până la 250 mg se administrează intravenos (i.v.) pe o perioadă de cel puțin 5 minute (injecție în bolus), în timp ce dozele mai mari se administrează pe o perioadă de cel puțin 30 de minute (perfuzie intravenoasă).

Dozele ulterioare pot fi administrate intravenos (i.v.) sau intramuscular (i.m.) la intervale dictate de răspunsul pacientului și de starea clinică.

Terapia cu corticosteroizi este complementară și nu înlocuiește terapiile convenționale.

### Puls terapie

Puls terapia intravenoasă de metilprednisolon, constă în administrarea a 250 mg de metilprednisolon pe zi sau mai mult, timp de câteva zile (de obicei  $\leq 5$  zile) și poate fi adecvată în timpul episoadelor de exacerbare sau pentru tratamentul afecțiunilor care nu răspund la terapia convențională, cum ar fi: afecțiuni reumatice, lupus eritematos sistemic, stări edematoase precum glomerulonefrita sau nefrita lupică.

În cazul sclerozei multiple care nu răspunde la tratamentul convențional (sau în timpul episoadelor de exacerbare), se administrează o doză de 500 mg pe zi sub formă de puls terapie timp de 5 zile sau o doză zilnică de 1000 mg timp de 3 sau 5 zile, pe parcursul a 30 de minute.

### Tratamentul adjuvant al pneumoniei cu *Pneumocystis carinii* (PCP) la pacienții cu SIDA

**Terapia cu corticosteroizi trebuie inițiată la începutul tratamentului anti-pneumocystis, în primele 72 de ore.**

Pentru a evita problemele de compatibilitate și stabilitate, se recomandă ca, ori de câte ori este posibil, succinatul sodic de metilprednisolon să fie administrat separat de alte medicamente, fie prin sistem de

perfuzare i.v. separat, fie ca perfuzii secundare i.v. tip „piggy-back” sau prin intermediul unei pompe de perfuzie (vezi pct. 6.6 Atenționări speciale pentru eliminare și alte manipulări).

#### Populația pediatrică

Atunci când se utilizează la copii cu vârsta de peste 3 ani, se reduc dozele, astfel încât doza să fie bazată mai degrabă pe severitatea afecțiunii și pe răspunsul clinic, decât pe vârstă sau greutatea corporală. La populația pediatrică, doza zilnică nu trebuie să fie mai mică de 0,5 mg/kg greutate corporală la fiecare 24 de ore (vezi pct. 4.4 Populația pediatrică).

#### Mod de administrare

Metilprednisolon Rompharm poate fi administrat sub formă de injecție sau perfuzie intravenoasă (i.v.) sau injecție intramusculară (i.m.).

Prin injecție intramusculară (i.m.) nu se pot administra mai mult de 250 mg odată sau într-un singur loc, deoarece pentru doza de 500 mg, volumul injecției va crește la 8 ml.

Vezi pct. 6.6 pentru instrucțiunile de preparare.

### **4.3 Contraindicații**

Succinatul sodic de metilprednisolon este contraindicat în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate cunoscută la metilprednisolon sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- infecții fungice sistemice;
- calea de administrare intratecală;
- calea de administrare epidurală.

Administrarea de vaccinuri vii sau vii atenuate este contraindicată la pacienții care primesc doze imunosupresoare de corticosteroizi (vezi pct. 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Atenționări generale

Se va utiliza cea mai mică doză posibilă de corticosteroid pentru a controla afecțiunea tratată, iar atunci când este posibilă reducerea dozei, reducerea se va face treptat.

Deoarece complicațiile tratamentului cu glucocorticoizi depind de mărimea dozei și de durata tratamentului, se va lua o decizie evaluând raportul risc/beneficiu în fiecare caz în parte, în ceea ce privește doza, durata tratamentului și utilizarea unui tratament zilnic sau intermitent.

Este de așteptat ca tratamentul asociat cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicistat, să crească riscul de reacții adverse sistemice. Au fost raportate cazuri de sindrom Cushing și supresie suprarenală. Combinația trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul depășește riscul crescut de apariție a reacțiilor adverse sistemice ale corticosteroizilor, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru reacțiile adverse (vezi pct. 4.5).

În insuficiența suprarenală acută și cronică, primară sau secundară, hidrocortizonul sau cortizonul sunt considerate de primă alegere terapeutică. Atunci când se utilizează analogii sintetici ai acestora, cum ar fi metilprednisolon, este necesar un tratament mineralocorticoidic concomitent, în special în cazul populației pediatrică.

#### **Efecte asupra sistemului imunitar/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 de asemenea reducerea apărării organismului față de infecții și incapacitatea de localizare ale 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 asociere cu alte medicamente imunosupresoare care afectează imunitatea celulară, umorală sau funcția

neutrofilelor. Aceste infecții pot fi moderate, severe și, uneori, letale. Odată cu creșterea dozelor de corticosteroizi, crește și rata complicațiilor infecțioase.

Pacienții care urmează tratament cu medicamente imunosupresoare 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.

Cu toate acestea, la pacienții cu infecții parazitare cunoscute sau suspectate, cum ar fi strongiloidoza (nematode), corticosteroizii trebuie utilizați cu prudență. La acești pacienți, imunosupresia cauzată de corticosteroizi poate duce la hiperinfecția cu strongyloides și la diseminarea infecției cu extinderea migrației larvare, adesea asociată cu enterocolită severă și septicemie cu germeni Gram-negativi potențial letală.

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. În mod normal, pot fi imunizați pacienții tratați cu doze non-imunosupresive de corticosteroizi.

Folosirea metilprednisolon în tuberculoza activă trebuie limitată la cazurile fulminante sau diseminate de tuberculoză, în care glucocorticoizii sunt folosiți în gestionarea bolii în asociere cu un tratament adecvat de medicamente 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 acești pacienți trebuie să primească profilactic medicamente 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 au raportat atât efecte benefice, cât și nocive. Recent, s-a sugerat că administrarea suplimentară a corticosteroizilor poate fi benefică la pacienții cu insuficiență corticosuprarenală asociată cu șoc septic stabilit. Totuși, utilizarea de rutină a acestora în șocul septic nu este recomandată. O analiză sistematică nu susține utilizarea pe termen scurt a tratamentului cu doze crescute de corticosteroizi. Cu toate acestea, există meta-analize și o analiză sistematică care sugerează că dozele scăzute de corticosteroizi administrate pe perioade mai lungi de timp (5-11 zile) pot reduce mortalitatea, în special la pacienții cu șoc septic care necesită suport cu vasopresoare.

Pot apare reacții alergice. Rar pot apărea reacții cutanate și reacții anafilactice/anafilactoidale la pacienții tratați cu corticosteroizi și trebuie luate măsuri de precauție adecvate înainte de administrare, în special la pacienții 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, un „sindrom de sevraj” steroidic poate să apară, fără a avea o legătură certă cu insuficiența corticosuprarenală. Acest sindrom include simptome cum ar fi: anorexie, greață, vărsături, letargie, dureri de cap, febră, dureri articulare, descuamări, mialgie, scădere ponderală și/sau hipotensiune. Se consideră că aceste efecte sunt datorate mai degrabă modificării bruște a concentrației de glucocorticoizi decât valorilor scăzute ale corticosteroidilor.

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

Efectul corticosteroidilor este amplificat la pacienții cu hipotiroidism sau ciroză.

### **Efecte asupra metabolismului și nutriției**

Corticosteroidii, inclusiv metilprednisolon, pot crește nivelul glicemiei și pot agrava un diabet zaharat preexistent iar pacienții aflați în tratament îndelungat cu corticosteroidi 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 clare. De asemenea, instabilitatea emoțională existentă sau tendințele psihotice pot fi agravate de corticosteroidi.

Steroidii 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 remită după reducerea dozei sau după întreruperea tratamentului, deși poate fi necesară instituirea unui tratament specific. Tulburările psihice au apărut după întreruperea terapiei cu corticosteroidi, astfel încât astfel de reacții au fost raportate ocazional. 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 ideeației 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 steroidi administrați sistemic.

### **Efecte asupra sistemului nervos**

Corticosteroidii trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu miastenia gravis sau crize convulsive.

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

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

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

### **Efecte oculare**

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

Utilizarea corticosteroidilor pe termen îndelungat poate determina apariția cataractei subcapsulare posterioare și a cataractei nucleare (în special la copii) și 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.

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. Corioretinopatia seroasă centrală poate duce la dezlipire de retină (vezi pct. 4.8).

### **Efecte cardiace**

Efectele adverse ale glucocorticoizilor asupra sistemului cardiovascular (cum ar fi dislipidemia și hipertensiunea), pot predispute pacienții tratați, cu factori de risc cardiovasculari preexistenți la efecte 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 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 succinat sodic de metilprednisolon (mai mult de 500 mg administrate în mai puțin de 10 minute). În timpul sau după administrarea dozelor mari de succinat sodic de metilprednisolon s-a raportat bradicardie care poate să nu fie legată de viteza sau durata perfuziei.

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**

Nu există un consens în ceea ce privește cauzalitatea directă dintre administrarea de corticosteroizi și apariția ulcerelor peptice; cu toate acestea, tratamentul cu glucocorticoizi poate masca simptomatologia ulcerului, astfel încât acesta poate evolua cu perforație sau hemoragie, fără o durere semnificativă. Terapia cu glucocorticoizi poate masca peritonita sau alte semne sau simptome asociate cu boli gastrointestinale, cum ar fi perforația, obstrucția sau pancreatita.

În combinație cu administrarea de AINS, riscul apariției ulcerelor gastrointestinale este crescut.

Trebuie folosită cu prudență metilprednisolon în colita ulceroasă non-specifică, dacă există o probabilitate de producere a unei perforații iminente, abces sau a altor infecții piogene, diverticulitei, anastomozelor intestinale recente, ulcerului peptic activ sau latent, esofagitei sau gastritei.

Dozele mari de corticosteroizi pot produce pancreatită acută.

### **Efecte hepatobiliare**

Toxicitatea hepatică indusă medicamentos, incluzând hepatită acută sau concentrații crescute ale enzimelor hepatice, poate rezulta în urma administrării de metilprednisolon ca puls terapie intravenoasă (i.v.) ciclică (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, dar ocazional recunoscută ca efect advers asociat cu administrarea pe termen lung de doze crescute de glucocorticoizi.

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

Corticosteroidii trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu insuficiență renală.

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

### **Investigații**

Dozele medii și mari de hidrocortizon sau cortizon pot determina creșteri ale tensiunii arteriale, retenție de sodiu 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 sodiu și suplimentarea potasiului. Toți corticosteroidii cresc excreția de calciu.

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

Corticosteroidii cu administrare sistemică nu sunt indicați și, prin urmare, nu trebuie să fie utilizați pentru tratamentul leziunilor traumatiche cerebrale așa cum demonstrează rezultatele unui studiu multicentric. Rezultatele studiului au evidențiat un nivel ridicat al mortalității la 2 săptămâni și 6 luni după traumatism, la pacienții cărora li s-a administrat succinat sodic de metilprednisolon, comparativ cu placebo. Nu a fost stabilită o relație cauzală cu tratamentul cu succinat sodic de metilprednisolon.

### **Alte informații**

Asocierea acidului acetilsalicilic și a altor medicamente antiinflamatorii nesteroidiene cu corticosteroidii trebuie efectuată cu atenție.

După administrarea de corticosteroidi sistemici, a fost raportată criza de feocromocitom, care poate fi letală. Corticosteroidii trebuie administrați numai după o evaluare adecvată a raportului risc/beneficiu la pacienții cu feocromocitom suspectat sau identificat.

### **Vârstnici**

Se recomandă prudență în cazul tratamentului prelungit cu corticosteroidi la vârstnici din cauza unui risc potențial crescut de osteoporoză, precum și al unui risc crescut de retenție de lichide care duce la o posibilă hipertensiune arterială.

### **Copii și adolescenți**

Creșterea și dezvoltarea sugarilor și a copiilor aflați în tratament de lungă durată cu corticosteroidi trebuie monitorizată cu atenție. Creșterea poate fi accelerată după ce tratamentul cu corticosteroidi este oprit.

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

Sugarii și copiii aflați în tratament pe termen lung cu corticosteroidi 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 metilprednisolon, drept urmare trebuie să aibă loc evaluarea corespunzătoare a diagnosticului și monitorizarea funcției și structurii cardiace.

### **Informații importante referitoare la unii excipienți**

Acest medicament conține alcool bezilic ca și solvent:

Metilprednisolon Rompharm 250 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și Metilprednisolon Rompharm 500 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă conține *alcool benzilic* ca solvent (vezi pct. 2).

Alcoolul benzilic poate provoca reacții de hipersensibilitate.

Administrarea intravenoasă de alcool benzilic a fost asociată cu evenimente adverse grave și deces la nou-născuți caracterizate prin depresie a sistemului nervos central, acidoză metabolică, respirații dificile și niveluri ridicate de alcool benzilic și metaboliții săi găsiți în sânge și urină („sindrom gasping”). Deși dozele terapeutice normale ale acestui medicament furnizează în mod obișnuit cantități de alcool benzilic care sunt substanțial mai mici decât cele raportate în asociere cu „sindromul gasping”, cantitatea minimă de alcool benzilic la care poate apărea toxicitatea nu este cunoscută. Medicamentele care conțin alcool benzilic pot fi utilizate la nou-născuți numai dacă este absolut necesar și nu este disponibilă nicio altă alternativă. Copiii prematuri sau nou-născuții cu greutate mică la naștere sunt mai susceptibili de a dezvolta toxicitate.

Acest medicament nu trebuie administrat mai mult de 1 săptămână la copiii mici (sub 3 ani), deoarece există un risc crescut datorită acumulării la copiii mici.

Volumele mari trebuie utilizate numai cu prudență și dacă este necesar, în special la persoane cu insuficiență hepatică sau renală, precum și la femeile gravide sau care alăptează, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică) (vezi pct. 4.6).

Acest medicament conține sodiu:

Metilprednisolon Rompharm 250 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă conține sodiu 27,58 mg în fiecare flacon, echivalentul a 1,38% din doza zilnică maximă de sodiu de 2 g recomandată de OMS pentru un adult.

Metilprednisolon Rompharm 500 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă conține sodiu 55,37 mg în fiecare flacon, echivalentul a 2,77% din doza zilnică maximă de sodiu de 2 g recomandată de OMS pentru un adult.

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

Metilprednisolon 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 6β-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 metilprednisolon. În prezența unui inhibitor de CYP3A4, doza de metilprednisolon 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 metilprednisolon pentru a obține rezultatul dorit.

**SUBSTRATURI CYP3A4:** În prezența unui alt substrat pentru CYP3A4, poate fi afectată metabolizarea hepatică a metilprednisolonului, 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 metilprednisolon sunt descrise în Tabelul 1 de mai jos.

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

Tabelul 1. Interacțiuni/efecte importante ale medicamentelor sau ale substanțelor cu metilprednisolon

<b>Clasa sau tipul medicamentului - Medicament sau Substanță</b>	<b>Interacțiune/Efect</b>
Antimicobacteriene - IZONIAZIDĂ	INHIBITOR DE CYP3A4. În plus, metilprednisolon poate determina creșterea ratei de acelare și clearance-ul izoniazidei.
Antibiotice, antimicobacteriene - RIFAMPICINĂ	INDUCTOR DE CYP3A4
Antidiabetice	Deoarece corticosteroizii pot crește nivelul glicemiei este posibil să fie necesară ajustarea dozelor medicamentelor antidiabetice.
Antiemetice - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBITORI CYP3A4 (și SUBSTRATURI)
Antifungice - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	INHIBITORI CYP3A4 (și SUBSTRATURI)
Antihipertensive	Poate fi necesară ajustarea dozei de medicamente antihipertensive, deoarece glucocorticoizii pot determina o creștere a tensiunii arteriale (efect mineralocorticoid).
Anticoagulante (orale)	Efectul metilprednisolonului 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.
Anticolinergice - BLOCANTE NEUROMUSCULARE	Corticosteroizii pot influența efectele anticolinergicelor. 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) 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	Steroizii pot să reducă efectele anticolinesterazicelor în cazul miasteniei gravis.
Anticonvulsivante - CARBAMAZEPINA	INDUCTORI CYP3A4 (și SUBSTRATURI)
Anticonvulsivante - FENOBARBITAL - FENITOINĂ - PRIMIDONĂ	INDUCTORI CYP3A4
Antipsihotice	Când se administrează concomitent cu corticosteroizi este necesară ajustarea dozei.

Anxiolitice	Când se administrează concomitent cu corticosteroizi este necesară ajustarea dozei.
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) Corticosteroizii pot induce metabolismul inhibitorilor de protează HIV, rezultând în concentrații plasmatice reduse.
Inductori farmacocinetici - COBICISTAT	INHIBITORI CYP3A4 (a se vedea pct. 4.4)
Inhibitori de aromatază - AMINOGLUTETIMIDĂ	Supresia corticosuprarenaliană indusă de aminoglutetimidă poate exacerba modificările endocrine determinate de tratamentul îndelungat cu glucocorticoizi
Contraceptive (orale) - ETINILESTRADIOL/ NORETISTERON	INHIBITOR CYP3A4 (și SUBSTRAT)
SUCUL DE GRAPEFRUIT	INHIBITOR DE CYP3A4
Imunosupresoare - CICLOSPORINĂ	INHIBITOR CYP3A4 (și SUBSTRAT) 1) Utilizarea concomitentă de ciclosporină și metilprednisolon 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 metilprednisolonului și ciclosporinei.
Imunosupresoare - CICLOFOSFAMIDĂ - TACROLIMUS	SUBSTRATURI PENTRU CYP3A4
Imunosupresoare - METOTREXAT	Atunci când se utilizează medicamente imunosupresoare, cum ar fi metotrexatul, poate fi necesară reducerea dozei de corticosteroid (vezi pct. 4.4).
Blocante ale canalelor de calciu - DILTIAZEM	INHIBITOR CYP3A4 (și SUBSTRAT)
Medicamente care elimină potasiul	La administrarea concomitentă a corticosteroizilor cu medicamente care elimină potasiul (adică 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 beta2 agoniști. Utilizarea concomitentă a glicozidelor cardiace (de exemplu, digitale) și a corticosteroizilor (prin acțiunea mineralocorticoidă) poate crește pierderea de potasiu, mai ales dacă pacientul ia și diuretice, ceea ce poate pune în pericol pacienții care iau glicozide cardiace, deoarece hipokaliemia crește toxicitatea acestor medicamente.
Antibacteriene macrolide - CLARITROMICINĂ - ERITROMICINĂ	INHIBITORI CYP3A4 (și SUBSTRATURI)
Antibacteriene macrolide - TROLEANDOMICINĂ	INHIBITORI CYP3A4
AINS (antiinflamatorii nesteroidiene) - doze mari de ASPIRINĂ (acid acetilsalicilic)	1) Administrarea concomitentă a corticosteroizilor cu AINS poate determina creșterea incidenței ulcerațiilor și hemoragiilor gastrointestinale. 2) Metilprednisolon poate determina creșterea clearance-ului acidului acetilsalicilic în doze mari, ducând la o scădere a nivelurilor de salicilați serici. Întreruperea tratamentului cu

	metilprednisolon poate determina creșterea nivelurilor de salicilat seric, determinând un risc crescut de toxicitate la salicilați.
Simpatomimetice - SALBUTAMOL - EFEDRINĂ	Administrarea concomitentă a corticosteroizilor și simpatomimeticelor (de exemplu, salbutamol sau efedrină) poate să le potențeze efectul.

#### Incompatibilități

Pentru a evita problemele de compatibilitate și stabilitate, se recomandă ca metilprednisolon să fie administrată separat față de alți compuși administrați pe cale intravenoasă (i.v.).

#### **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 demonstrat toxicitate la nivelul aparatului reproducător. Studiile efectuate la animale au arătat că corticosteroizii administrați la mamă în doze mari pot determina malformații fetale (vezi pct. 5.3). Totuși, când sunt administrați femeilor gravide, corticosteroizii nu par a determina anomalii congenitale. Deoarece nu au fost efectuate studii adecvate cu metilprednisolon privind reproducerea umană, acest medicament trebuie folosit în timpul sarcinii numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu–risc la mamă și făt.

Anumiți corticosteroizi traversează cu ușurință placentă.

Un studiu retrospectiv a evidențiat o incidență crescută a apariției greutății mici la naștere în cazul copiilor născuți de mame care au primit tratament cu 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 nicio reacție adversă în timpul travaliului și al expulziei.

Solventul pentru soluția injectabilă de Metilprednisolon Rompharm conține alcool benzilic ca și conservant. Alcoolul benzilic poate traversa placentă (vezi pct. 4.4 Informații importante despre unii excipienți).

##### 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.

Deoarece nu au fost efectuate studii adecvate de reproducere cu glucocorticoizi la om, acest medicament trebuie utilizat în timpul alăptării numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc pentru mamă și copil.

Solventul pentru soluție injectabilă de Metilprednisolon Rompharm conține alcool benzilic ca și conservant. Este probabil ca alcoolul benzilic prezent în serul matern să treacă în lapte și poate fi absorbit pe cale orală de către un sugar alăptat (vezi pct. 4.4 Informații importante despre unii excipienți).

#### **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 amețea, 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. Cu toate acestea, frecvența de apariție a acestor reacții adverse nu poate fi estimată.

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos reacțiile adverse sunt listate conform clasei sistemelor de organe și frecvenței: foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100 până la <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000 până la <1/100), rare (>1/10000 până la <1/1000), foarte rare (<1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, efectele nedorite sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2. Efecte adverse

Clasificare MedDRA pe aparate și sisteme	Frecvență	Reacții adverse
<i>Infecții și infestări</i>	<i>Comune</i>	Infecții (inclusiv creșterea susceptibilității și mascarea infecțiilor).
	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Infecție oportunistă, peritonită#.
<i>Tulburări hematologice și limfatic</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Leucocitoză.
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hipersensibilitate medicamentoasă (reacție anafilactică sau reacție anafilactoidă).
<i>Tulburări endocrine</i>	<i>Comune</i>	Status Cushingoid.
	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hipopituitarism; sindrom de sevraj steroidic.
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<i>Comune</i>	Retenție sodică; retenție lichidiană.
	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Acidoză metabolică, lipomatoză epidurală, 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>Comune</i>	Tulburări afective (inclusiv dispoziție depresivă, dispoziție euforică).
	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Tulburări afective (instabilitate afectivă, dependență de droguri și ideeație suicidară), tulburări psihotice (inclusiv manie, delir, halucinații și schizofrenie), confuzie; anxietate; comportament anormal; insomnie, iritabilitate.
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hipertensiune intracraniană (cu papiloedem [hipertensiune intracraniană benignă]), crize de epilepsie; amnezie, tulburare cognitivă, amețeli, cefalee.
<i>Tulburări oculare</i>	<i>Comune</i>	Corioretinopatie, cataractă.
	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Glaucom, exoftalmie, vedere încețoșată (a se vedea pct. 4.4).

<b><i>Tulburări acustice și vestibulare</i></b>	<b><i>Cu frecvență necunoscută</i></b>	Vertij.
<b><i>Tulburări cardiace</i></b>	<b><i>Cu frecvență necunoscută</i></b>	Insuficiență cardiacă congestivă (la pacienții susceptibili), aritmii.
<b><i>Tulburări vasculare</i></b>	<b><i>Comune</i></b>	Evenimente trombotice, hipertensiune arterială.
	<b><i>Cu frecvență necunoscută</i></b>	Hipotensiune arterială.
<b><i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i></b>	<b><i>Cu frecvență necunoscută</i></b>	Embolie pulmonară, sughiț.
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>	<b><i>Comune</i></b>	Ulcer peptic (cu posibile perforații și hemoragii).
	<b><i>Cu frecvență necunoscută</i></b>	Perforație intestinală, hemoragie gastrică, pancreatită, esofagită ulcerativă, esofagită, distensie abdominală, durere abdominală; diaree; dispepsie; greață.
<b><i>Tulburări hepatobiliare</i></b>	<b><i>Cu frecvență necunoscută</i></b>	Hepatită <sup>†</sup> , valori crescute ale enzimelor hepatice (de exemplu, GOT crescut, GPT crescut, fosfataza alcalină).
<b><i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i></b>	<b><i>Comune</i></b>	Echimoze, atrofie cutanată, acnee.
	<b><i>Cu frecvență necunoscută</i></b>	Angioedem, hirsutism, peteșii, eritem, hiperhidroză, striuri cutanate, erupție cutanată tranzitorie (rash), prurit, urticarie, hipopigmentare cutanată.
<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i></b>	<b><i>Comune</i></b>	Slăbiciune musculară, osteoporoză, retard de creștere.
	<b><i>Cu frecvență necunoscută</i></b>	Mialgie, miopatie, atrofie musculară, osteonecroză, fractură pe os patologic, osteoartropatie neuropatică, artralgie.
<b><i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i></b>	<b><i>Cu frecvență necunoscută</i></b>	Menstruație neregulată.
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>	<b><i>Comune</i></b>	Întârzierea vindecării rănilor, edem periferic.
	<b><i>Cu frecvență necunoscută</i></b>	Fatigabilitate, stare generală de rău, reacții la locul injectării.
<b><i>Investigații diagnostice</i></b>	<b><i>Comune</i></b>	Scăderea nivelului de potasiu seric.
	<b><i>Cu frecvență necunoscută</i></b>	Creșterea presiunii intraoculare, scăderea toleranței la carbohidrați, creșterea nivelului de calciu în urină, creșterea nivelului de uree serică, supresia reacțiilor la testele cutanate*.
<b><i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i></b>	<b><i>Cu frecvență necunoscută</i></b>	Fractură de compresie spinală, ruptură de tendon.

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

<sup>†</sup>Hepatita a fost raportată la administrare intravenoasă (vezi pct 4.4).

\*Nu este un termen MedDRA.

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

Metilprednisolon este dializabil.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: corticosteroizi pentru uz sistemic, glucocorticoizi, codul ATC: H02AB04

Sarea de sodiu a esterului succinat al metilprednisolonului, este un steroid sintetic cu o acțiune antiinflamatoare puternică superioară celei a prednisolonului și o tendință mai scăzută la retenția de sodiu și apă.

Succinatul sodic de metilprednisolon prezintă aceeași acțiune metabolică și antiinflamatorie ca și metilprednisolon. Administrați parenteral și în cantități echivalente, cei doi compuși prezintă o activitate biologică echivalentă. În urma administrării intravenoase, potența relativă a succinatului sodic de metilprednisolon față de cea a succinatului sodic de hidrocortizon, demonstrată de scăderea numărului de eozinofile, este de cel puțin 5 : 1. Aceste rezultate sunt concordante cu potența relativă a metilprednisolonului față de hidrocortizon în urma administrării orale.

Metilprednisolon injectabil poate fi utilizat intramuscular (i.m.) și intravenos (i.v.) în tratamentul condițiilor patologice în care se dorește o acțiune hormonală rapidă și intensă. Metilprednisolon are puternice efecte antiinflamatorii, imunosupresoare și antialergice.

Răspunsul clinic maxim este de obicei observat în 4-6 ore de la administrare, dar în cazuri precum astmul bronșic, o ameliorare clinică semnificativă poate fi observată în 1-2 ore.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Farmacocinetica metilprednisolonului este liniară, independentă de calea de administrare.

#### Absorbție

Gradul de absorbție a metilprednisolonului liber în urma administrării intravenoase (i.v.) și intramusculare (i.m.) s-a dovedit a fi echivalent și semnificativ mai mare decât cel obținut în urma administrării soluției de suspensie orală și a comprimatelor orale de metilprednisolon. Deoarece cantitatea de metilprednisolon absorbită în urma tratamentului intravenos (i.v.) și intramuscular (i.m.) a fost echivalentă, în ciuda cantității mai mari de ester hemisuccinat care ajunge în circulația generală după administrarea intravenoasă (i.v.), se pare că esterul este transformat în țesuturi după injectarea intramusculară (i.m.), cu absorbție ulterioară sub formă de metilprednisolon liber.

#### Distribuție



Metilprednisolon este distribuit în mare cantitate în țesuturi, trece bariera hematoencefalică și este secretat în laptele matern. Volumul aparent de distribuție a acesteia este de aproximativ 1,4 l/kg. Legarea de proteinele plasmatică pentru metilprednisolon la om este de aproximativ 77%.

#### Metabolizare

La om, metilprednisolon este metabolizat în ficat până la metaboliții inactivi, metaboliții majori sunt 20 $\alpha$ -hidroximetilprednisolon și 20 $\beta$ -hidroximetilprednisolon.

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.)

Metilprednisolon, 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.

Principalii metaboliți se formează în ficat. Metilprednisolon este un glucocorticoid cu acțiune medie. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 2-4 ore, iar timpul de înjumătățire biologică este de 12-36 ore.

Rezultatele unui studiu au demonstrat că esterul succinat de sodiu al metilprednisolonului este rapid și extensiv transformat în metilprednisolon activ, indiferent de calea de administrare. *In vivo*, succinatul sodic de metilprednisolon este hidrolizat de colinesterazele plasmatică. Concentrația plasmatică de metilprednisolon a fost determinată prin HPLC (Cromatografie lichidă de înaltă presiune/înaltă performanță). La 14 voluntari adulți sănătoși de sex masculin, vârful mediu al concentrației serice a atins 454 ng/ml în prima oră după administrarea a 40 mg de succinat sodic de metilprednisolon intramuscular (i.m.). În a douăsprezecea oră, concentrația plasmatică a scăzut la 31,9 ng/ml. La 18 ore după administrare, metilprednisolon era nedetectabil. Pe baza valorii ASC care indică absorbția totală a medicamentului, s-a constatat că succinatul sodic de metilprednisolon administrat pe cale intramusculară este echivalent cu aceeași doză de medicament administrată pe cale intravenoasă.

#### Eliminare

Metilprednisolon este metabolizat și inactivat la nivel hepatic și se excretă, în principal, prin sistemul excretor renal în forme conjugate (glucuronide, sulfați) și neconjugate.

Timpul mediu de înjumătățire la eliminare pentru metilprednisolon total 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**

Pe baza studiilor convenționale ce au evaluat siguranța farmacologică, doza toxică și toxicitatea la doze repetate, nu au fost identificate pericole neașteptate. Efectele toxice observate în studiile cu doze repetate sunt cele care se așteaptă să apară în urma expunerii continue la corticosteroizi exogeni.

#### **Potențial carcinogen**

Metilprednisolon nu a fost evaluat 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 șoarece și șobolan. Cu toate acestea, datele publicate arată că mai mulți glucocorticoizi înrudiți, în particular 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 (mg/m<sup>2</sup>).

#### **Mutagenitate**

Metilprednisolon nu a fost evaluat formal în cadrul unor studii de genotoxicitate. Cu toate acestea, sulfonatul de metilprednisolon, care se aseamănă din punct de vedere structural cu metilprednisolon, nu a fost mutagen, cu sau fără activare metabolică, în cazul *Salmonella typhimurium* în concentrații de 250 până la 2000  $\mu$ g/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  $\mu$ g/ml. Metilprednisolon

suleptanat nu a indus sinteza neprogramată a ADN-ului la hepatocite primare de șobolan în cazul unei concentrații între 5 și 1000 µg/m metilprednisolon suleptanat. În plus, o analiză a datelor publicate arată că prednisolona farnesilat (PNF), care se aseamănă din punct de vedere structural cu metilprednisolon, nu a fost mutagen, cu sau fără activare metabolică, în cazul tulpinilor de *Salmonella typhimurium* și *Escherichia coli* în concentrații de 312 până la 5000 µg/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 µg/ml.

#### **Toxicitate asupra funcției de reproducere:**

În studii efectuate la șobolan, s-a demonstrat că tratamentul cu corticosteroizi reduce fertilitatea. Șobolanilor masculi le-au fost administrate doze de corticosteron de 0,10 și 25 mg/kg/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 mg/kg/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 metilprednisolon, sporesc incidența malformațiilor (palatoschizis, malformații osoase), a letalității embrio-fetale (de exemplu, creșterea numărului de resorbții) și a întârzierii creșterii intrauterine.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### **Metilprednisolon Rompharm 250 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

##### Pulbere

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat

Hidrogenofosfat disodic anhidru

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

##### Solvent

Alcool benzilic

Apă pentru preparate injectabile

#### **Metilprednisolon Rompharm 500 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

##### Pulbere

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat

Hidrogenofosfat disodic anhidru

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

##### Solvent

Alcool benzilic

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Compatibilitatea și stabilitatea soluțiilor injectabile de metilprednisolon cu alte medicamente, în amestecuri pentru administrare intravenoasă, depinde de pH-ul amestecului, concentrație, timp, temperatură și capacitatea metilprednisolonului de a se dizolva.

De aceea, pentru a evita problemele de compatibilitate și stabilitate, se recomandă ca Metilprednisolon Rompharm să fie administrat separat, să nu fie amestecat cu alte medicamente. Următoarea listă neexhaustivă conține medicamente incompatibile din punct de vedere fizic cu succinatul sodic de metilprednisolon: alopurinol sodic, clorhidrat de doxapram, tigeciclină, clorhidrat de diltiazem,

gluconat de calciu, bromură de vecuroniu, bromură de rocuroniu, besilat de cisatracurium, glicopirrolat, propofol.

Acest medicament poate fi amestecat numai cu medicamentele sau electroliții enumerați în secțiunea 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Înainte de deschiderea flaconului

Metilprednisolon Rompharm 250 mg/4 ml flacon cu pulbere + Fiola cu solvent: 2 ani

Metilprednisolon Rompharm 500 mg/8 ml flacon cu pulbere + Fiola cu solvent: 2 ani

#### După reconstituirea cu solvent

Stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite au fost demonstrate pentru 48 de ore la 15-25°C, utilizându-se apa bacteriostatică pentru preparate injectabile ca solvent de reconstituire.

#### Soluția diluată

Soluția reconstituită poate fi diluată în continuare cu o soluție de glucoză 5% sau cu glucoză 5% și clorură de sodiu 0,9%. Din considerente microbiologice soluția diluată (soluție pentru perfuzie) trebuie utilizată imediat.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/ reconstituire/ diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de depozitare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

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

#### **Metilprednisolon Rompharm 250 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

1 set conține:

Pulbere pentru soluție injectabilă, 250 mg: Un flacon din sticlă incoloră de tip I, închis cu dop de cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu un disc de plastic de culoare albă + 1 fiolă din sticlă transparentă ce conține 4 ml solvent.

Dimensiunile ambalajelor: 1 set.

#### **Metilprednisolon Rompharm 500 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

1 set conține:

Pulbere pentru soluție injectabilă, 500 mg: Un flacon din sticlă incoloră de tip I, închis cu dop de cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu un disc de plastic de culoare albastră + 1 fiolă din sticlă transparentă ce conține 7,8 ml solvent.

Dimensiunile ambalajelor: 1 set.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

#### Reconstituirea soluției

Pentru pregătirea soluțiilor intravenoase, în primul rând succinatul sodic de metilprednisolon trebuie dizolvat conform instrucțiunilor. În condiții aseptice se adaugă solventul în flaconul cu pulbere sterilă. Folosiți numai solventul special.

Agitați flaconul până când dizolvarea este completă.

Pentru a extrage doza din flacon, introduceți acul vertical prin centrul dopului până când vârful devine vizibil.

Injecția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare pentru a exclude orice particule nedizolvate sau decolorarea. În cazul în care se detectează particule sau se observă decolorare, soluția trebuie eliminată.

Întoarceți flaconul și retrageți doza necesară.

Soluția injectabilă reconstituită poate fi utilizată o singură dată, restul trebuie eliminat.

Pentru injecțiile intramusculare și intravenoase, nu este necesară o diluție suplimentară.

#### Diluție

Pentru a pregăti soluția pentru perfuzie intravenoasă, soluția reconstituită poate fi diluată suplimentar cu soluție de glucoză 5% sau cu glucoză 5% și clorură de sodiu 0,9%.

Orice medicament neutilizat sau deșeu trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

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

Rompharm Company S.R.L.  
Str. Eroilor, nr.1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov  
România

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

15262/2024/01

15263/2024/01

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

Data primei autorizări: Ianuarie 2024

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

Ianuarie 2024