

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LEMOD SOLU 125 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă  
LEMOD SOLU 500 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lemod Solu 125 mg

1 flacon cu pulbere conține metilprednisolonă (sub formă de succinat sodic) 125 mg

O fiolă cu solvent pentru soluție injectabilă conține: alcool benzilic 18 mg și apă pentru preparate injectabile până la 2 ml.

Lemod Solu 500 mg

1 flacon cu pulbere conține metilprednisolonă (sub formă de succinat sodic) 500 mg

O fiolă cu solvent pentru soluție injectabilă conține: alcool benzilic 70,2 mg și apă pentru preparate injectabile până la 7,8 ml.

Excipient cu efect cunoscut: alcool benzilic

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere: pulbere poroasă, de culoare albă până la aproape albă, cu aspect cristalin.

Solvent: lichid incolor, limpede, cu miros fin de alcool benzilic.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Lemod-Solu se administrează în situații în care este necesară o acțiune rapidă și intensă de tip corticosteroid, sau în cazul în care nu se poate institui tratamentul oral.

#### *Afecțiuni endocrine*

- insuficiență corticosuprarenaliană primară sau secundară, în asocieră cu mineralocorticoizi (hidrocortizonul sau cortizonul reprezintă prima alegere. La copilul mic administrarea de mineralocorticoizi are o mare importanță).

- insuficiență corticosuprarenaliană acută, stările de șoc care nu răspund la terapia convențională, dacă insuficiența corticosuprarenaliană este manifestă sau suspectată (hidrocortizonul sau cortizonul reprezintă prima alegere.)

- preoperator și în cazul traumatismelor sau altor afecțiuni, la pacienții cu insuficiență corticosuprarenaliană cunoscută sau în cazul diminuării rezervelor adrenocorticale.

- hiperplazie adrenală congenitală;

- tiroidită subacută;
- hipercalcemia asociată neoplasmelor

*Afecțiuni alergice:* astm bronșic, starea de rău astmatic, edem angioneurotic, boala serului, dermatita atopică, dermatita de contact, rinita alergică sezonieră, reacții de hipersensibilitate la medicamente

*Afecțiuni reumatismale sau posttraumatice:* ca tratament adjuvant de scurtă durată în episoadele acute din poliartrita reumatoidă, artrita juvenilă idiopatică, spondilită anchilozantă, artrita psoriazică și gutoasă, bursitele, tenosinovitele, epicondilita, miozita, fibrozita.

*Boli de colagen:* în perioada de exacerbare a lupusului eritematos și a nefropatiei lupice, cardita reumatismală acută, polimiozita (dermatomiozita sistemică), periarterita nodoasă, sindromul Goodpasture.

*Afecțiuni dermatologice:* sindrom Stevens-Johnson (eritem polimorf sever), dermatită exfoliativă, dermatită seboreică gravă, lichen plan, psoriazis sever, limfom cutanat cu celule T (Mycosis fungoides).

*Afecțiuni oftalmologice:* procese alergice și inflamatorii severe acute și cronice la nivelul ochiului - uveită și coroidită, nevrită optică retrobulbară, conjunctivită alergică, ulcer corneal marginal alergic, sclerită difuză, keratită disciformă.

*Afecțiuni gastro-intestinale:* colită ulceroasă și boala Crohn.

*Afecțiuni neurologice:* episoade acute ale sclerozei multiple, edemul cerebral asociat neoplasmelor (primar, metastatic, postoperator sau postchimioterapic) sau post-traumatic

*Afecțiunii cardiovasculare:* șoc hemoragic, posttraumatic sau operator, atunci când terapia convențională prin aport de volum nu dă rezultate.

*Afecțiuni pulmonare:* sarcoidoza simptomatică, alveolita alergică, sindrom Loeffler, tuberculoza fulminantă (cu administrarea tratamentului antituberculos), fibroza difuză interstițială, pneumonie de aspirație.

*Afecțiunii hematologice:* anemie hemolitică autoimună, purpura trombocitopenică idiopatică la adulți (numai în administrare intravenoasă, administrarea intramusculară fiind contraindicată), trombocitopenie secundară la adulți

Transplant de organe și de celule sușe hematopoietice alogenice:  
-tratamentul rejetului de grefă

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

Tratamentul corticoterapiei intensive pe termen scurt sau în situații de urgență cunoscute ca ”puls-terapie” este bine să fie utilizat. Metilprednisolona este adesea utilizată în acest mod.

Lemod Solu poate fi administrat în injecții intravenoase (calea de administrare preferată pentru situațiile de urgență), intramuscular sau prin perfuzie intravenoasă. Când Lemod Solu este recomandat intravenos în doze mari, administrarea acestora va fi făcută în cel puțin 30 minute. Dozele de până la 250 mg vor fi administrate intravenos în cel puțin 5 minute.

*Reconstituirea soluției injectabile:*

Introduceți solvenul în flaconul ce conține pulbere și agitați ușor până la dizolvare. Pentru reconstituire folosiți numai solvenul special.

Soluția pentru administrare intravenoasă, obținută inițial prin reconstituirea medicamentului, poate fi diluată cu soluție de glucoză 5%, clorură de sodiu 0,9% sau clorura de sodiu izotonă cu glucoză 5%.

Pentru a se evita eventuale incompatibilități, nu se recomandă amestecarea soluția Lemod Solu cu alte medicamente, cu excepția celor menționate anterior.

Reacțiile adverse posibile pot fi evitate prin administrarea dozei minime eficiente pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară (vezi pct. 4.4)  
Soluția ce urmează a fi administrată parenteral va fi inspectată vizual pentru a nu avea particule sau colorare anormală.

*Adulți:*

Dozajul variază în funcție de gravitatea afecțiunii, doza inițială variază de la 10 la 500 mg.  
În cazul tratamentului rejetului de grefă după transplant poate fi necesar până la 1 g pe zi.

*Copii:*

În cazul tratamentului cu doze foarte mari, cum ar fi afecțiunile hematologice, reumatice, renale și dermatologice, se recomandă o doză de 30 mg/kg și zi până la maximum 1 g pe zi.  
Într-un studiu preliminar la copii s-a observat eficacitatea ”puls-terapie” de metilprednisolon de 30 mg/kg și zi în artrita juvenilă.  
În tratamentul rejetului de grefă după transplant se recomandă o doză de 10 până la 20 mg/kg și zi pentru 3 zile, cu maximum de 1 g/zi.  
În tratamentul statusului de rău astmatic se recomandă o doză de 1 până la 4 mg/kg și zi pentru 1-3 zile.

În reacțiile anafilactice adrenalina sau noradrenalina trebuie administrate inițial pentru efectul hemodinamic imediat, urmat de administrare intravenoasă de Lemod-Solu. Există date privind prelungirea efectului hemodinamic în prevenirea reapariției reacțiilor anafilactice.

La pacienții cu status astmaticus, Lemod-Solu poate fi administrat în doze de 40 mg intravenos, repetat în funcție de răspunsul pacientului.

*Edemul cerebral*

În edemul cerebral corticoizii sunt utilizați pentru a scădea edemul cerebral asociat tumorilor cerebrale.  
La pacienții cu edem datorită tumorii, scăderea treptată a dozei este importantă pentru a evita reboundul creșterii presiunii intracraniene.  
Pacienții cu tumoră malignă pot necesita continuarea tratamentului cu corticoid administrat oral pentru luni sau chiar toată viața. Doze similare sau foarte mari pot ajuta la controlul edemului în timpul radioterapiei.

Următoarele scheme sunt sugestive pentru edemul datorat tumorilor cerebrale.

Schema A	Doze (mg)	Calea de administrare	Interval ore	Durata
Pre-operator	20	I.M.	3-6	
În timpul intervenției chirurgicale	20 până la 40	I.V.	în fiecare oră	
Post operator	20	I.M.	3	24 ore
	16	I.M.	3	24 ore
	12	I.M.	3	24 ore
	8	I.M.	3	24 ore
	4	I.M.	3	24 ore
	4	I.M.	6	24 ore
	4	I.M.	12	24 ore

Schema B	Doze (mg)	Calea de administrare	Interval ore	Durata
Pre-operator	40	I.M.	6	2-3 ore
Post operator	40	I.M.	6	3-5 ore
	20	oral	6	1
	12	oral	6	1
	8	oral	8	1

	4	oral	12	1
	4	oral	4	1

În tratamentul exacerbărilor din scleroza multiplă la adulți, doza recomandată este 1 g pe zi timp de 3 zile.

În alte indicații, doza inițială poate varia de la 10 la 500 mg în funcție de afecțiuni. Doze mai mari pot necesita tratament pe termen scurt în cazul afecțiunilor acute, grave.

Doza inițială până la 250 mg trebuie administrată intravenos timp de 5 minute, doze mai mari de 250 mg trebuie administrate pe o perioadă de 30 minute.

Soluția reconstituită poate fi administrată prin perfuzie intravenoasă în cel mult 48 ore de la reconstituire.

### 4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- orice stare infecțioasă, cu excepția celor care constituie indicații speciale;
- viroze evolutive, mai ales hepatite, varicela, herpes, zona zoster;
- psihoze insuficient controlate prin tratament;
- administrarea de vaccinuri cu germeni vii.

Nu există totuși nici o contraindicație absolută pentru corticoterapie ca indicație vitală.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Reacții hepatobiliare

Toxicitatea hepatică indusă medicamentos, incluzând hepatită acută sau concentrații crescute ale enzimelor hepatice, poate rezulta în urma administrării de metilprednisolon 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.

Atrofia adrenocorticală apare după un tratament de lungă durată și poate persista pentru o perioadă de luni după întreruperea tratamentului. La pacienți cărora li se administrează doze mai mari de corticoizi sistemici (aproximativ 6 mg metilprednisolon) pentru mai mult de 3 săptămâni, întreruperea tratamentului nu trebuie să se efectueze brusc.

Odată atinsă doza de metilprednisolon de 6 mg, scăderea dozei trebuie efectuată treptat pentru reluarea funcției axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.

Sindromul de întrerupere cu doze până la 32 mg metilprednisolonă pe zi pentru 3 săptămâni este puțin probabil să determine supresia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.

Trebuie luat în considerare întreruperea treptată a tratamentului cu corticoid sistemic după tratamente cu durată de 3 săptămâni la următoarele grupuri de pacienți:

- pacienți cu administrare de corticoid sistemic pentru o perioadă de 3 săptămâni;
- când un tratament pe termen scurt a fost prescris în timpul unui an de la întreruperea tratamentului;
- pacienți cărora li se administrează doze de metilprednisolon mai mari de 32 mg pe zi

Complicațiile tratamentului cu glucocorticoizi sunt dependente de doză și durata tratamentului, astfel încât în stabilirea acestora trebuie apreciat atent raportul risc/beneficiu pentru fiecare caz în parte.

Studiile clinice, efectuate cu privire la eficacitatea metilprednisolonului ca tratament adjuvant în șocul septic, au arătat că acești pacienți au un risc mai mare de mortalitate, mai ales cei cu hipercreatinemie sau cei care dezvoltă o infecție secundară după inițierea tratamentului. De aceea, acest medicament nu se administrează în tratamentul sindromului septic sau șocului septic.

Au fost raportate aritmii cardiace, colaps și stop cardiac după injectarea intravenoasă rapidă a dozelor mari (mai mult de 0,5g administrate în mai puțin de 10 minute).

A fost raportată bradicardie în timpul sau după administrarea unor doze mari, aparent fără legătură cu viteza și durata administrării.

Se recomandă creșterea dozelor înaintea, în timpul și după situații de stres.

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.

Corticoterapia poate masca semnele infecției și pot apărea noi infecții în timpul administrării corticoterapiei. Supresia răspunsului inflamator și a răspunsului imun crește posibilitatea apariției infecțiilor fungice, virale și infecțiilor bacteriene.

În cazul afecțiunilor severe este necesară antibioterapie adecvată, în doze suficiente.

În timpul corticoterapiei pacienții nu trebuie vaccinați antivariolic. De asemenea, nu trebuie supuși imunizării pasive, pentru a fi evitate posibilele complicații neurologice și ineficiența vaccinării. Expunerea la rujeolă trebuie evitată. Se impune profilaxie cu imunoglobuline intramuscular.

Trebuie evitată administrarea de vaccinuri vii la pacienți cu imunitate scăzută.

Utilizarea metilprednisolonei în tuberculoza activă va fi limitată la cazurile diseminate sau fulminante, în asocieră cu tuberculostaticele adecvate. La pacienții cu tuberculoză latentă sau hiperreactivitate tuberculinică se impune urmărirea atentă a pacientului pentru a nu se produce o reactivare a bolii. În timpul corticoterapiei de durată se impune o chimioprofilaxie adecvată la acești pacienți.

Varicela poate evolua sever sau chiar fatal la copiii aflați sub corticoterapie. Se impune pentru profilaxie administrarea promptă de Aciclovir intravenos sau imunizare pasivă cu imunoglobuline anti-virus varicelo-zosterian.

În cazuri rare, corticoterapia parenterală a fost asociată cu reacții anafilactice, de exemplu bronhospasm. Se impun precauții suplimentare înaintea administrării în cazul pacienților cu istoric de alergie la orice alt medicament.

În edemul cerebral acut și crizele de astmul bronic, metilprednisolona reprezintă un tratament adjuvant și nu înlocuiește terapia de fond. Corticoterapia nu va fi indicată în afecțiuni respiratorii cronice necomplicate.

În traumatismele acute ale măduvei spinării, inițierea cu întârziere a corticoterapiei (după mai mult de 8 ore) se însoțește de un prognostic rezervat.

Modificări psihice ca euforie, insomnie, modificări de personalitate, depresii sau manifestări psihotice pot să apară când se administrează glucocorticoizi. De asemenea, pot fi agravate o instabilitate emoțională sau o tendință psihotică preexistentă.

Retenția hidro-salină apare frecvent în timpul tratamentului cu glucocorticoizi; se recomandă scăderea aportului de sodiu.

Suplimentarea aportului de potasiu nu este justificată decât în cazul tratamentelor cu doze mari, în timp îndelungat, la pacienții cu risc de aritmii sau care primesc un tratament hipokaliemiant.

Corticoterapia se va administra cu prudență în următoarele afecțiuni:

- colita ulceroasă, deoarece există posibilitatea apariției de perforații, abcese sau alte infecții;
- diverticulită,
- anastomoze intestinale recente,
- ulcer peptic activ sau latent,
- diabet zaharat sau antecedente heredo-colaterale;
- insuficiență hepatică sau ciroză;
- insuficiență renală,
- hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, infarct miocardic recent, predispoziție la tromboze,
- epilepsie, migrenă,
- hipotiroidism,
- antecedente de boli psihice,
- osteoporoză (în perioada postmenopauză există un risc particular),

- miastenia gravis (dacă este posibil, administrarea anticolinesterazelor trebuie întreruptă cu 24 ore înainte de introducerea în terapie a glucocorticoizilor).
- glaucom sau antecedente heredo-colaterale;
- antecedente de tuberculoză
- herpes simplex ocular

S-a raportat apariția sarcomului Kaposi la pacienții cărora li se administrează corticoterapie.

În hipoprotrombinemii asocierea de aspirină și glucocorticoizi se va face cu prudență.

Solventul conține alcool benzilic (conservant) care poate determina reacții de hipersensibilitate.

Copii:

Inhibarea procesului de creștere la cei cărora li se administrează glucocorticoizi pe termen lung.

Sportivii trebuie avertizați că medicamentul poate determina o reacție pozitivă la testele antidoping.

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

##### **Medicamente nerecomandate**

Medicamente cu risc de torsada vârfurilor: astemizol, bepridil, eritromicină intravenos, halofantrină, pentamidină, sparfloxacină, sultopridă, terfenadină, vincamină - risc crescut în cazul asocierii cu glucocorticoizi.

Este de așteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicistat, să mărească riscul de reacții adverse sistemice. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care beneficiul obținut depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice induse de corticosteroizi, în acest caz fiind obligatorie monitorizarea pacienților pentru depistarea reacțiilor adverse sistemice induse de corticosteroizi.

##### **Medicamente care necesită precauții la administrare:**

Acidul acetilsalicilic (și, prin extrapolare, alți salicilați): scăderea concentrației de salicilați în timpul tratamentului cu corticoizilor și risc de supradozaj al salicilaților după întreruperea tratamentului (creșterea eliminării salicilaților de către corticosteroizi). Se impune prudență în cazul administrării salicilaților sau a altor AINS concomitant cu corticosteroizi în hipotrombinemie.

Anticoagulate: eficacitatea anticoagulantelor orale poate fi crescută în timpul administrării concomitente cu corticoterapia și, de aceea, se impune monitorizarea timpului de protrombină sau INR.

Studii efectuate la subiecți sănătoși au demonstrat că diltiazemul scade clearance-ul metilprednisolonei. Medicamentele inductoare ale enzimelor hepatice, cum ar fi rifampicina, rifabutina, anticonvulsivantele (carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina, primidona), aminoglutetimida scad concentrația plasmatică și eficacitatea corticoizilor prin creșterea metabolizării hepatice.

Medicamente care inhibă enzima 3A4 a citocromului P450, cum ar fi cimetidina, eritromicina, ketoconazolul, itraconazolul, diltiazemul și mibefradilul, pot scădea viteza de metabolizare a corticoizilor și, prin urmare, crește concentrația serică.

*Antibiotice/antimicotice:* eritromicină, ketoconazolul cresc efectul și reacțiile adverse; rifampicina poate reduce efectele metilprednisolonului, deci dozele vor fi ajustate corespunzător.

Insulina, clorhidratul de metformină, sulfamide antidiabetice: creșterea glicemiei uneori asociată cu cetoza (scăderea toleranței la glucoză de către glucocorticoizi). Se impune automonitorizare sanguină și urinară și ajustarea dozei de antidiabetic oral în timpul și după întreruperea tratamentului cu corticoid.

Antihipertensivele: acțiunea antihipertensivă este parțial scăzută de efectul de retenție hidrosalină al glucocorticoizilor.

Alte hipokalemiante: diureticele hipokalemiante, amfotericină B (administrare i.v.): risc de hipokaliemie (efect aditiv). Se impune corectarea hipokaliemiei, în special în condițiile terapiei digitalice.

*Digitalice:* metilprednisolonul crește toxicitatea digoxinei și altor glicozide cardiace.

#### *Antifungice*

Ketoconazolul și itraconazolul cresc concentrația plasmatică a metilprednisolonei și cresc astfel supresia secreției corticosuprarenalei.

Au fost raportate interacțiuni ale corticosteroizilor cu blocante neuromusculare cum ar fi pancuroniu.

*Estrogeni:* pot crește efectul glucocorticoizilor la femeile cărora li se administrează estrogeni sau contraceptive orale.

Blocantele neuromusculare: corticosteroizii antagonizează efectul blocantelor neuromusculare competitive, cum ar fi atracuriu.

Vaccinurile vii atenuate: există un risc crescut, în special la pacienții cu deprimarea răspunsului imun.

Interferon alfa: risc de inhibare a acțiunii interferonului.

Izoniazida (descriș pentru prednisolon): scăderea concentrației plasmatice a izoniiazidei. Mecanismul invocat: creșterea metabolizării hepatice a izoniatidei și scăderea concentrației de glucocorticoizi.

Ciclosporina: creșterea posibilă a concentrației plasmatice a ciclosporinei și a creatininemiei. Mecanismul invocat este scăderea eliminării hepatice a ciclosporinei.

Convulsiile au fost raportate în condițiile administrării concomitente a metilprednisolonei cu ciclosporina.

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

Datele la animale sunt insuficiente în ceea ce privește fertilitatea.

#### *Sarcina:*

Studiile efectuate la animale au demonstrat apariția reacțiilor adverse la făt, dar nu există studii controlate în acest sens efectuate la om. Metilprednisolona, asemenea celorlalți glucocorticoizi, traversează bariera fetoplacentară. Astfel, va fi utilizat în timpul sarcinii - mai ales în primul trimestru - doar dacă beneficiile materne depășesc posibilele riscuri fatale. Nou-născuții mamelor care au fost tratate în timpul sarcinii cu doze mari de glucocorticoizi vor fi atent urmăriți pentru a decela eventualele simptome de insuficiență corticosuprarenaliană.

#### *Alăptarea:*

Mamele la care este necesar tratamentul cu glucocorticoizi în doze mari nu trebuie să alăpteze, deoarece hormonii excretați în laptele matern pot afecta funcția corticosuprarenalei sugarului; de asemenea, pot întârzia sau opri creșterea.

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

Metilprednisolona nu influențează negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; totuși pacienții trebuie avertizați asupra riscului redus de apariție a vertijului.

## **4.8 Reacții adverse**

Uzual, tratamentul cu Lemod Solu este unul de scurtă durată. Totuși, similar tratamentului cu alți corticosteroizi, mai ales în cazul administrării de doze mari, este posibilă apariția unor reacții adverse. Efectele secundare sunt dependente de doza, durata tratamentului, vârstă, sex și prezența patologiei asociate. Astfel de reacții adverse pot fi:

*Specifice terapiei parenterale cu corticosteroizi:* reacții anafilactice cu sau fără colaps, stop cardiac, bronhospasm, aritmie cardiacă, hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială, hipopigmentație sau hiperpigmentație.

*Tulburări gastro-intestinale:* dispepsie, ulcer peptic, posibil cu perforații și hemoragii, distensie abdominală, ulceratie esofagiană, candidoză esofagiană, pancreatită acută, perforație a intestinului, hemoragie gastrică. Greață, vărsături și modificări ale gustului pot să apară mai ales în cazul administrării rapide.

*Tulburări hepatobiliare :* Hepatită, valori crescute ale enzimelor hepatice  
În asocierea tratamentului cu corticosteroizi au fost observate creșteri ale transaminazelor și fosfatazei alcaline. Aceste modificări sunt, de obicei reduse, fără simptomatologie clinică asociată și reversibile după întreruperea tratamentului.

*Tulburări ale sistemului imunitar:* creșterea susceptibilității la infecții și a severității infecțiilor cu reducerea sau mascarea semnelor clinice, infecții oportuniste, reacție diminuată la testele cutanate, exacerbarea sau recurența infecțiilor latente, reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice.

*Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:* atrofie musculară (creșterea catabolismului proteic), miopatie proximală, osteoporoză, fracturi vertebrale și ale oaselor lungi, osteonecroză a capului femural. Mușchii pot fi de asemenea afectați, ca urmare a creșterii catabolismului proteic-"**miopatia cortizonică**", cu atrofia masei musculare mai ales la coapse și brațe. Bolnavii se plâng de oboseală musculară și slăbiciune în extremități.

Există un risc al tendinopatiilor la utilizarea corticoizilor, în special, tendonul lui Achile.

*Tulburări hidroelectrolitice:* retenție hidro-salină, pierderi de potasiu, hipertensiune arterială, alcaloză, hipokaliemie, insuficiență cardiacă congestivă la pacienții cu predispoziție.

*Dermatologice:* întârzierea vindecării plagilor, peteșii, echimoze, atrofie a pielii, fragilitate tegumentară, teleangectazie, acnee. Au fost raportate cazuri de sarcom Kaposi apărute la pacienți tratați cu corticosteroizi. Întreruperea tratamentului poate duce la remisiunea simptomatologiei clinice.

*Tulburări endocrine/metabolice și de nutriție:* supresia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, întârzierea creșterii la copii și adolescenți, tulburări menstruale sau amenoree, facies cushingoid, hirsutism, creștere în greutate, scăderea toleranței la glucoză (manifestată prin diabet zaharat latent, creșterea necesarului de insulină sau antidiabetice orale), creșterea apetitului. Tulburări metabolice și de nutriție cu frecvență necunoscută : Lipomatoză epidurală.

*Tulburări psihice și ale sistemului nervos:* o varietate de reacții psihiatrice incluzând tulburări afective (cum ar fi iritabilitate, euforie, depresie, labilitate emoțională, tendințe suicidare), reacții psihotice (incluzând mania, delir, halucinații, agravarea schizofreniei), tulburări de comportament, iritabilitate, anxietate, tulburări de somn, apoplexie, tulburări cognitive incluzând confuzia și amnezia, au fost raportate pentru toți corticosteroizii. Reacțiile sunt frecvente și pot apărea atât la adulți cât și la copii.

La adulți, frecvența reacțiilor severe a fost estimată a fi 5-6%.

Efectele psihologice au fost raportate la întreruperea tratamentului cu corticosteroizi; frecvența nu poate fi precizată.

Creșterea presiunii intracraniene cu edem papilar la copii, a fost raportată după întreruperea tratamentului cu metilprednisolon.

*Tulburări oculare:* corticoterapia sistemică este asociată cu predispoziție la detașare a retinei.

Preparatele cortizonice pot determina **creșterea presiunii intraoculare** prin diminuarea drenării umorii apoase. Fenomenul poate apărea după câteva săptămâni, în condițiile aplicării locale, sau după luni sau ani de tratament sistemic și este, de obicei, reversibil la întreruperea tratamentului. Glucocorticoizii trebuie evitați la bolnavii cu glaucom. O altă complicație este **cataracta subcapsulară posterioară**, care apare uneori după tratament îndelungat și este mai frecventă la copii.

Tulburări oculare cu frecvență necunoscută : Corioretinopatie.

*Tulburări cardiace:* ruptură miocardică după infarct miocardic.

Injectarea intravenoasă în doze mari a fost asociată cu colaps cardiovascular.



*Tulburări vasculare* cu frecvență necunoscută : Evenimente trombotice

*Generale:* hipersensibilitate, anafilaxie, sughiț persistent la doze mari de corticosteroizi.

*Tulburări hematologice și limfatice* cu frecvență necunoscută : Leucocitoză

*Sindromul de întrerupere al corticoterapiei*

Utilizarea dozelor farmacologice de corticoizi inhibă secreția endogenă de corticotropină din glanda hipofiză, ceea ce poate determina atrofia glandei corticosuprarenale.

Sindromul de întrerupere brusc sau scăderea bruscă a dozelor, sau creșterea necesarului de corticosteroizi asociată cu stresul infecției sau trauma chirurgicală poate precipita insuficiența corticosuprarenaliană.

Scăderea prea rapidă a dozelor după un tratament de durată cu corticosteroizi poate duce la insuficiență adrenală acută, hipotensiune arterială și chiar moarte.

Alte efecte care pot apărea la întreruperea tratamentului includ febră, mialgie, artralgie, scădere ponderală, hipertensiune intracraniană benignă cu cefalee și vărsături, și edem papilar simptome determinate de edemul cerebral.

Inhibiția axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian după utilizarea corticosteroizilor se poate menține aproximativ un an sau mai mult după întreruperea tratamentului și poate determina insuficiență corticosuprarenaliană acută.

Întreruperea treptată a dozelor permite reluarea funcției adrenale.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

Nu există semne clinice specifice ale supradozajului cu Lemod-Solu.

Metilprednisolon este dializabil.

În cazul supradozajului cronic se impune scădere treptată a dozelor pentru a se evita supresia secreției corticosuprarenalei.

În caz de supradozaj se recomandă tratament simptomatic și de susținere.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

Substanța activă este metilprednisolonă (6-metilprednisolonă). Acesta este utilizat sub formă hidrosolubilă (sodiu - succinat - ester), care este rapid și complet hidrolizată *in vivo*. *Lemod Solu* se poate administra intravenos, astfel fiind obținută rapid o concentrație plasmatică mare.

Metilprednisolona are efect antiinflamator și acțiune imunosupresivă cu slabe proprietăți mineralocorticoide. Doza de 4 mg metilprednisolonă este echivalentă cu 5 mg prednisolon, 4 mg triamcinolon, 0,6 mg betametazonă sau 0,5 mg dexametazonă.

Acțiunea metilprednisolonei, ca și a celorlalți glucocorticoizi, se bazează pe stimularea sintezei de proteine specifice la nivel celular. Acestea sunt biologice active și responsabile de acțiunea sistemică.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Succinatul sodic de metilprednisolonă este rapid hidrolizat în metilprednisolonă.

#### *Distribuție:*

După administrarea intravenoasă a 1g metilprednisolon concentrația plasmatică maximă de 16-72  $\mu\text{mol/l}$  este realizată pentru mai mult de 30 minute. La cei mai mulți pacienți concentrația plasmatică scade la 0,12-3,4  $\mu\text{mol/l}$  în 24 ore și la 0,06-0,13  $\mu\text{mol/l}$  în 48 ore. Acțiunea farmacologică maximă se obține în 1-3 ore de la administrare.

Volumul aparent de distribuție este de  $1,7 \pm 0,3$  l/kg. Mai mult de 77% din metilprednisolonă se leagă de proteine plasmatică. Metilprednisolona străbate bariera feto-placentară, hemato-encefalică și trece în laptele matern.

#### *Metabolizare:*

Metilprednisolona se metabolizează în ficat asemănător cu hidrocortizonul. Metaboliții importanți sunt: 20  $\beta$ -hidroximetilprednisolonă și 20 $\beta$ -hidroxi-6 $\alpha$ -metilprednisolonă.

#### *Eliminare:*

Timpul de înjumătățire plasmatică este de 2,3-4 ore. Durata efectului este de aproximativ 12-36 ore.

Metaboliții se elimină urinar sub formă de glucuroconjugăți, sulfoconjugăți sau sub formă neconjugată. O cantitate redusă se elimină prin materiile fecale.

Acțiunea metilprednisolonei este intensificată în insuficiențe hepatice severe, când metabolizarea sa este mult redusă. Cinetica metilprednisolonei nu este redusă în alte afecțiuni. În insuficiența renală nu este necesară ajustarea dozelor.

În hipoalbuminemie sau hiperbilirubinemie pot să crească mult concentrațiile plasmatică ale metilprednisolonei.

La nou-născuți clearance-ul plasmatic este redus față de copii și adulți.

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

Studiile efectuate la animale au evidențiat creșterea incidenței palatoskizisului după administrarea unor doze mari de glucocorticoizi la femelele gestante. Totuși, la doze terapeutice, riscul de apariție a malformațiilor este mic.

Prin analiza a mai multe sute de cazuri raportate în literatură, s-a ajuns la concluzia că riscul acestei malformații nu este semnificativ la copii expuși.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Pulbere:*

Hidrogenofosfat disodic anhidru

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat

Hidroxid de sodiu

#### *Solvent:*

Alcool benzilic

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Compatibilitatea metilprednisolonului cu alte medicamente depinde de pH-ul amestecului, concentrație, temperatură, solubilitate. Pentru evitarea evenimentelor nedorite legate de compatibilitate, se recomandă, dacă este posibil, administrare separată a metilprednisolonului în cazul administrării intravenoase.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Soluția reconstituită se păstrează la temperatura camerei, protejat de lumină pentru maxim 48 ore.

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

LEMOD SOLU 125 mg

Cutie conținând un flacon cu pulbere și o fiolă solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

LEMOD SOLU 500 mg

Cutie conținând un flacon cu pulbere și o fiolă solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

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

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

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

STADA HEMOFARM S.R.L.

Calea Torontalului, Km 6

Timișoara, Județul Timiș, România

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

9502/2016/01

9503/2016/01

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2016

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

Octombrie 2017

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