

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MEDROL 4 mg comprimate.

MEDROL 32 mg comprimate.

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Medrol 4 mg, comprimate

Fiecare comprimat conține metilprednisolon 4 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 80 mg și zahăr 1,50 mg

Medrol 32 mg, comprimate

Fiecare comprimat conține metilprednisolon 32 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 318 mg și zahăr 5,60 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Medrol 4 mg, comprimate

Comprimate ovale, de culoare albă, cu două linii încrucișate (nu au rol de divizare în două sau patru doze egale) pe una din fețe și marcate cu „UPJOHN” pe cealaltă față.

Medrol 32 mg, comprimate

Comprimate ovale, de culoare albă, cu două linii încrucișate (nu au rol de divizare în două sau patru doze egale) pe una din fețe și marcate cu „UPJOHN 176” pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

##### Afectiuni endocrine

- Insuficiență corticosuprarenaliană primară sau secundară;  
Terapia de primă intenție este hidro cortizon sau cortizon; acolo unde este cazul, pot fi folosiți analogi sintetici în asociere cu mineralocorticoizi. La copii, suplimentarea cu mineralocorticoizi este de o deosebită importanță.
- Hiperplazie suprarenaliană congenitală;
- Tiroidită nesupurativă subacută;
- Hipercalcemie asociată cu cancerul.

##### Afectiuni non-endocrine

##### Boli reumatice

Medrol este indicat ca terapie adjuvantă pentru administrarea pe termen scurt (pentru controlul pacientului în timpul unui episod acut sau exacerbaria simptomelor) în:

- Artrită psoriazică;
- Artrită reumatoidă, inclusiv artrită reumatoidă juvenilă (în cazuri selecționate pot fi necesare doze mici de întreținere);
- Spondilită anchilozantă;
- Bursită acută și subacută;
- Tenosinovită nespecifică acută;
- Artrită gutoasă acută;
- Osteoartrită post-traumatică;
- Sinovită din osteoartrită;
- Epicondilită.

### Colagenoze

Medrol este indicat în timpul unor exacerbări sau ca tratament de întreținere la cazuri selecționate de:

- Lupus eritematos sistemic;
- Dermatomiozită sistemică (polimiozită);
- Cardită reumatică acută;
- Polimialgia reumatică;
- Arterită cu celule gigante.

### Boli dermatologice

- Pemfigus;
- Dermatită buloasă herpetiformă;
- Eritem multiform sever (sindrom Stevens-Johnson);
- Dermatită exfoliativă;
- Micozis fungoid;
- Psoriazis sever;
- Dermatită seboreică severă.

### Stări alergice

Medrol este indicat în controlul stărilor alergice severe sau incapacitante care nu răspund la tratamentul convențional cum ar fi:

- Rinită alergică sezonieră sau perenă;
- Boala serului;
- Astm bronșic;
- Reacții de hipersensibilizare la medicamente;
- Dermatită de contact;
- Dermatită atopică.

### Boli oftalmologice

Medrol este indicat în procesele inflamatorii și alergice severe acute și cronice care implică ochiul și anexele sale, cum sunt:

- Ulcerații marginale corneene alergice;
- Herpes zoster oftalmic (vezi pct. 4.4);
- Inflamația segmentului anterior;
- Coroidită și uveită posterioară difuză;
- Oftalmie simpatică;
- Conjunctivită alergică;
- Keratită;
- Chorioretinită;
- Nevrită optică;
- Irită și iridociclită.

### Boli respiratorii

- Sarcoidoză simptomatică;
- Sindrom Loeffler care nu poate fi controlat cu alte mijloace terapeutice;
- Tuberculoză pulmonară fulminantă sau diseminată – se folosește concomitent cu tratamentul antituberculos corespunzător;

- Pneumonită de aspirație;
- Berilioză.

#### Afecțiuni hematologice

- Purpură trombocitopenică idiopatică la adulți;
- Trombocitopenie secundară la adulți;
- Anemie hemolitică dobândită (autoimună);
- Eritroblastopenie (anemie RBC);
- Anemie hipoplastică congenitală (eritroidă).

#### Boli neoplazice

Medrol este indicat în tratamentul paliativ al:

- Leucemiilor și limfoamelor la adulți;
- Leucemia acută la copil.

#### Stări edematoase

- Pentru a induce diureza sau remisiunea proteinuriei în sindromul nefrotic fără uremie, cel idiopatic și cel datorat lupusului eritematos.

#### Boli gastrointestinale

Medrol este indicat pentru stabilizarea pacientului în timpul unor perioade critice ale bolii în:

- Colita ulcerativă;
- Enterita regională.

#### Sistemul nervos

- Exacerbările acute din scleroza multiplă;
- Controlul edemului asociat cu tumorile cerebrale.

#### Alte indicații

- În meningita tuberculoasă cu bloc subarahnoidian sau iminență de blocaj, Medrol se folosește concomitent cu chimioterapia antituberculoasă adecvată;
- Medrol este indicat în trichineloză cu implicare neurologică sau miocardică.

#### Transplant de organe

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

Comprimatele de Medrol 4 mg sunt indicate pentru tratamentul copiilor cu vârsta mai mare de 6 ani și adulților.

Comprimatele de Medrol 32 mg sunt indicate doar pentru tratamentul adulților.

Doza inițială de comprimate de metilprednisolon poate varia în funcție de boala care este tratată. În cazurile cu severitate redusă, dozele mai mici vor fi în general suficiente, în timp ce la anumiți pacienți pot fi necesare doze inițiale mai mari.

Situațiile clinice în care se pot indica doze mari includ scleroza multiplă (200 mg pe zi), edemul cerebral (200-1000 mg pe zi) și transplantul de organ (până la 7 mg/kg și zi).

Dacă după o perioadă de timp rezonabilă nu apare un răspuns clinic satisfăcător, administrarea comprimatelor de metilprednisolon trebuie întreruptă și pacientului i se va prescrie un alt tratament corespunzător.

Dacă medicamentul trebuie întrerupt după o perioadă lungă de timp, se recomandă retragerea lui graduală mai degrabă decât bruscă.

După ce s-a constatat apariția unui răspuns favorabil, doza de întreținere adecvată trebuie determinată prin descreșterea dozei inițiale în trepte mici, la intervale corespunzătoare de timp, până la cea mai mică doză care menține un răspuns clinic adecvat.

Trebuie ținut cont că este necesară monitorizarea constantă a dozei de medicament. Printre situațiile care pot necesita ajustarea dozelor se numără modificările status-ului clinic consecutiv remisiunilor sau exacerbărilor bolii, responsivitatea individuală a fiecărui pacient și efectul expunerii pacientului la situații stresante care nu sunt legate direct de boala tratată; în această ultimă situație poate fi necesară creșterea dozei de comprimate de metilprednisolon pentru o perioadă de timp, corespunzătoare stării pacientului.

Trebuie subliniat că dozele necesare sunt variabile și necesită individualizare în funcție de boala tratată și de răspunsul pacientului la tratament.

#### Tratamentul la două zile (tratament alternant)

Tratamentul la două zile este un regim de dozare a corticosteroizilor în care doza dublă zilnică de corticosteroid se administrează dimineața, o dată la două zile. Scopul acestui mod de tratament este de a oferi unui pacient care are nevoie de tratament pe termen lung, efectele benefice ale corticosteroizilor, minimalizând în același timp anumite efecte indesezirabile, cum sunt inhibarea axului hipofizo-suprarenalian, starea cushingoidă, simptomele de sevraj la corticoizi și supresia creșterii la copii.

### **4.3. Contraindicații**

- hipersensibilitate la metilprednisolon 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, varicelă, herpes, zona zoster;
- psihoze insuficient controlate prin tratament;
- administrare de vaccinuri cu germeni vii;
- infecții fungice sistemice;
- copii cu vârsta sub 6 ani.

Este contraindicată administrarea vaccinurilor vii sau atenuate la pacienții care primesc corticosteroizi în doze imunosupresive.

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

#### **Efecte imunosupresive/Susceptibilitate crescută la infecții**

Corticosteroizii pot crește susceptibilitatea la infecții, pot masca anumite semne de infecție, iar în timpul tratamentului pot apărea infecții noi. Folosirea corticosteroizilor se poate asocia cu o rezistență scăzută și incapacitatea de a limita infecția.

Legat de folosirea corticosteroizilor singuri sau în asociere cu alți agenți imunosupresori care afectează imunitatea celulară, umorală sau funcția neutrofilelor, pot apărea infecții cu orice germen patogen, inclusiv virale, bacteriene, fungice, cu protozoare sau helminți, localizate oriunde în corp. Aceste infecții pot fi ușoare, dar uneori apar cazuri severe, chiar fatale. Cu cât dozele de corticosteroizi folosite sunt mai mari, cu atât posibilitatea apariției complicațiilor infecțioase este mai mare.

Persoanele care urmează tratamente cu medicamente care suprimă sistemul imunitar sunt mai susceptibile la infecții decât indivizii sănătoși. Spre exemplu, varicela și rujeola pot avea o evoluție mai severă sau chiar fatală la copiii fără imunitate sau la adulți ce urmează tratamente cu corticosteroizi.

La pacienții care primesc doze imunosupresoare de corticosteroizi se pot administra vaccinuri moarte sau inactivate, răspunsul la ele putând fi totuși diminuat.

Procedurile de imunizare indicate pot fi efectuate la pacienții care primesc doze non-imunosupresive de corticosteroizi.

Folosirea corticosteroizilor în tuberculoza activă trebuie limitată la cazurile de tuberculoză fulminantă sau diseminată, unde corticosteroizii sunt folosiți pentru controlul bolii în asociere cu un regim de tratament antituberculos adecvat.

În cazul în care corticosteroizii sunt indicați la pacienții cu tuberculoză latentă sau reactivitate la tuberculină, este necesară observarea atentă, deoarece se poate produce reactivarea bolii. În timpul terapiei pe termen lung cu corticosteroizi, acești pacienți trebuie să primească chimioprofilaxie.

La pacienții care primesc tratament cu corticosteroizi s-a raportat apariția sarcomului Kaposi. Întreruperea tratamentului poate duce la remisiune clinică.

Rolul corticosteroizilor în șocul septic a fost controversat, studiile inițiale indicând atât efecte benefice, cât și dăunătoare. Mai recent, s-a considerat că terapia adjuvantă cu corticosteroizi este benefică la pacienți cu șoc septic dovedit care prezintă insuficiență suprarenală. Totuși, utilizarea lor curentă în șoc septic nu este recomandată, aceasta nefiind susținută nici de concluziile unei evaluări sistematice asupra terapiei de scurtă durată cu doze crescute de corticosteroizi. Cu toate acestea, rezultatele unor meta-analize și a unei evaluări sugerează că terapiile mai lungi (5-11 zile) cu corticosteroizi în doze mici pot reduce mortalitatea, în special la pacienții cu șoc septic ce necesită tratament vasoconstrictor.

### **Tulburări ale sistemului imunitar**

Pot apărea reacții alergice (de exemplu angioedem).

Datorită faptului că au fost raportate cazuri rare de reacții cutanate și anafilactice/anafilactoidale la pacienții aflați în tratament cu corticosteroizi, trebuie adoptate măsurile de precauție necesare înainte de administrare, în special dacă pacientul are antecedente de alergii la medicamente.

### **Tulburări endocrine**

La pacienții care iau tratament cu corticosteroizi și sunt supuși unui stres neobișnuit sunt indicate doze crescute de corticosteroizi cu acțiune rapidă înaintea, în timpul și după situația stresantă.

Administrarea corticosteroizilor în doze farmacologice pe perioade prelungite poate determina supresia axului hipotalamic-pituitar-adrenal (HPA) (insuficiență adrenocorticală secundară). Gradul și durata insuficienței adrenocorticale produse este variabilă în rândul pacienților și depinde de doză, frecvență, momentul administrării și durata terapiei cu glucocorticoizi. Acest efect poate fi minimizat utilizând tratamentul alternant (vezi pct. 4.2).

De asemenea, insuficiența adrenală acută ce conduce la deces poate apărea dacă terapia cu glucocorticoizi este întreruptă brusc.

Insuficiența corticosuprarenaliană indusă medicamentos poate fi minimalizată prin reducerea gradată a dozei. Acest tip de insuficiență relativă poate persista timp de luni de zile după întreruperea tratamentului; de aceea, în orice situație de stress care apare în această perioadă trebuie reinstituată terapia hormonală.

Un sindrom de „sevră steroidică”, aparent fără legătură cu insuficiența adrenocorticală, poate, de asemenea, să apară la întreruperea bruscă a glucocorticoizilor. Acest sindrom include simptome precum: anorexie, greață, vărsături, letargie, cefalee, febră, dureri articulare, descumare, mialgie, pierdere în greutate, și/sau hipotensiune. Se consideră că aceste efecte apar datorită modificării bruște a concentrației de glucocorticoid decât datorită concentrației scăzute de corticosteroid.

Utilizarea glucocorticoizilor la pacienții cu boala Cushing trebuie evitată deoarece glucocorticoizii pot produce sau agrava boala Cushing.

La pacienții cu hipotiroidism efectul corticosteroizilor este crescut.

### **Tulburări metabolice și nutriție**

Corticosteroizii, incluzând metilprednisolon, pot crește glicemia, pot agrava un diabet preexistent și pot crea predispoziție la diabet zaharat pentru pacienții ce urmează un tratament de lungă durată cu corticosteroizi.

### **Tulburări psihice**

În cazul folosirii corticosteroizilor pot apărea tulburări psihice care variază de la euforie, insomnie, schimbări de dispoziție, modificări de personalitate și depresie severă, la manifestări psihotice clinic evidente. De asemenea, instabilitatea emoțională sau tendințele psihotice existente pot fi agravate de corticosteroizi.

La administrarea sistemică de steroizi pot apărea reacții adverse potențial grave de natură psihică (vezi pct. 4.8). De obicei simptomele debutează în câteva zile sau săptămâni de la inițierea tratamentului. Majoritatea reacțiilor dispar fie la micșorarea dozei sau la retragerea medicamentului, deși poate fi necesar tratament specific. Au fost raportate efecte psihologice la retragerea corticosteroizilor; frecvența este necunoscută. Pacienții/persoanele îngrijitoare trebuie încurajate să se adreseze medicului dacă pacientul manifestă simptome psihologice, în mod special dacă se suspectează instalarea unei stări depresive sau a ideății suicidare. Pacienții/persoanele îngrijitoare trebuie să fie atenți la posibile tulburări psihice care pot apărea în timpul sau imediat după scăderea dozei sau întreruperea steroizilor sistemici.

### **Tulburări ale sistemului nervos**

Corticosteroizii trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu tulburări convulsive.

Corticosteroizii trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu miastenie gravis.

Deși studiile clinice controlate au demonstrat eficacitatea corticosteroizilor în accelerarea rezoluției exacerbărilor acute în scleroza multiplă, nu arată că tratamentul cu corticosteroizi ar afecta rezultatul final sau istoria naturală a bolii. Studiile demonstrează că sunt necesare doze relativ crescute de corticosteroizi pentru a avea un efect semnificativ (vezi pct. 4.2).

Au fost raportate cazuri de lipomatoză epidurală la pacienții aflați în tratament cu corticosteroizi, în special pe termen lung cu doze crescute.

Corticosteroizii trebuie folosiți cu precauție în:

- infarct miocardic recent, predispoziție la tromboze;
- epilepsie, migrenă;
- hipertiroidism;

### **Tulburări oculare**

Corticosteroizii trebuie folosiți cu precauție la pacienții cu herpes simplex ocular, deoarece pot induce perforație corneană.

Utilizarea prelungită a corticosteroizilor poate produce cataractă subcapsulară posterioară și cataractă nucleară (în special la copii), exoftalmie, presiune intraoculară crescută, care pot determina glaucom cu posibilă distrugere a nervilor optici. Riscul de instalare a infecțiilor secundare de origine fungică sau virală la nivelul ochiului este crescut la pacienții care primesc glucocorticoizi.

Tratamentul cu corticosteroizi a fost asociat cu corioretinopatie, care ar putea determina dezlipire de retină.

### **Tulburări de vedere**

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

### **Tulburări cardiace**

În cazul tratamentului îndelungat cu corticosteroizi și a utilizării unor doze crescute, reacțiile adverse ale glucocorticoizilor asupra sistemului cardiovascular, precum dislipidemia și hipertensiunea, pot predis pune pacienții tratați cu factori de risc cardiovascular preexistenți la efecte cardiovasculare

suplimentare. În consecință, corticosteroidii trebuie utilizați judicios la acești pacienți, fiind necesară atenție la modificarea gradelor de risc și monitorizare cardiacă suplimentară. Dozele mici și tratamentul în zile alternative pot reduce incidența complicațiilor tratamentului cu corticosteroidi.

În caz de insuficiență cardiacă congestivă, corticosteroidii sistemici trebuie utilizați cu precauție și doar dacă este strict necesar.

### **Tulburări vasculare**

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

Corticosteroidii trebuie utilizați cu precauție la pacienții hipertensivi.

### **Tulburări gastro-intestinale**

Dozele crescute de corticosteroidi pot duce la apariția pancreatitei acute.

Nu există un consens de păreri în ce măsură corticosteroidii în sine sunt răspunzători de apariția ulcerelor peptice întâlnite în timpul tratamentului; totuși, tratamentul cu glucocorticoizi poate masca simptomele ulcerului peptic, astfel încât perforația și hemoragia se pot produce fără durere semnificativă. Tratamentul cu glucocorticoizi poate masca peritonita sau alte semne sau simptome asociate tulburărilor gastrointestinale, precum perforația, ocluzia intestinală sau pancreatita. În cazul administrării concomitente de AINS, riscul de apariție a ulcerelor gastrointestinale este crescut.

Corticosteroidii trebuie utilizați cu precauție în colita ulcerativă nespecifică dacă există o probabilitate de amenințare cu perforație, absces sau alte infecții piogenice, diverticulită, anastomoze intestinale noi sau ulcer peptic activ sau latent.

### **Tulburări hepatobiliare**

S-au raportat cazuri rare de tulburări hepatobiliare, în majoritatea cazurilor reversibile după întreruperea tratamentului. Prin urmare, este necesară monitorizarea corespunzătoare.

### **Tulburări musculo-scheletice**

La utilizarea unor doze crescute de corticosteroidi a fost raportată miopatie acută, cel mai frecvent la pacienți cu afecțiuni de transmisie neuromusculară (de exemplu, miastenia gravis) sau la pacienții care urmează tratament concomitent cu anticolinergice, precum medicamente blocante neuromusculare (de exemplu, pancuronium). Această miopatie acută este generalizată, poate afecta mușchii oculari și respiratori și poate determina quadripareză. Pot apărea creșteri ale creatinkinazei. Ameliorarea sau recuperarea clinică după încetarea administrării corticosteroidilor poate dura de la săptămâni până la ani.

Osteoporoza este o reacție adversă frecventă dar rareori indentificată asociată utilizării pe termen lung a corticosteroidilor în doze crescute.

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

Se recomandă precauție la pacienții cu scleroză sistemică, din cauza creșterii riscului de apariție a crizei sclerodermice renale după administrare de corticosteroidi, incluzând metilprednisolon.

Corticosteroidii trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu insuficiență renală.

### **Investigații**

Doze medii sau mari de hidrocortizon sau cortizon pot determina creșterea presiunii arteriale, retenția de sare și apă și creșterea excreției potasiului. Aceste efecte apar mai rar când se folosesc derivații sintetici, cu excepția cazurilor când aceștia se folosesc în doze mari. Poate fi necesară dietă hiposodată și suplimentarea alimentației cu potasiu. Toți corticosteroidii cresc excreția calciului.

### **Leziuni, intoxicații și complicații procedurale**

Corticosteroidii cu administrare sistemică nu sunt indicați și, prin urmare, nu trebuie să fie utilizați pentru tratamentul leziunilor traumatice cerebrale: un studiu multicentric a evidențiat un nivel ridicat

al mortalității la 2 săptămâni și 6 luni după leziune, la pacienții cărora li s-a administrat metilprednisolon succinat de sodiu comparativ cu placebo. Nu a fost stabilită o asociere cauzală cu tratamentul cu metilprednisolon succinat de sodiu.

### **Alte informații**

Deoarece complicațiile tratamentului cu glucocorticoizi sunt dependente de doză și de durata tratamentului, pentru fiecare caz trebuie luată o decizie pe baza raportului risc/beneficiu, privitoare la doză, durata tratamentului și la tipul regimului terapeutic (zilnic sau intermitent).

Pentru a controla boala tratată trebuie folosite cele mai mici doze posibile de corticosteroizi și atunci când este posibil, reducerea dozei trebuie făcută gradat.

Acidul acetilsalicilic și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene trebuie utilizate cu precauție împreună cu corticosteroizii.

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

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

Deoarece conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Deoarece conține zaharoză pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **Copii și adolescenți**

Creșterea și dezvoltarea sugarilor și copiilor aflați sub tratament prelungit cu corticosteroizi trebuie monitorizată atent.

Creșterea poate fi inhibată la copiii care primesc tratament cu glucocorticoizi pe termen lung, zilnic, cu doze divizate; folosirea unui astfel de regim trebuie restricționată la cazurile cele mai urgente. Tratamentul cu glucocorticoizi la două zile de obicei evită sau minimizează acest efect secundar. (vezi pct. 4.2).

Sugarii și copiii aflați în tratament corticosteroid pe termen lung au un risc deosebit de creștere a presiunii intracraniene.

Dozele mari de corticosteroizi pot produce pancreatită la copii.

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

Metilprednisolonul este substrat pentru citocromul P450 (CYP) și este majoritar metabolizat de enzima CYP3A4. La adulți, CYP3A4 este enzima dominantă din cea mai abundentă subfamilie CYP de la nivel hepatic. Aceasta catalizează 6-beta-hidroxilarea steroizilor, Faza I metabolică, o etapă esențială atât pentru corticosteroizii endogeni cât și sintetici. Mulți alți compuși sunt de asemenea substraturi pentru CYP3A4, iar pentru unii dintre aceștia (precum și alte medicamente) s-a demonstrat că alterează metabolismul glucocorticoizilor prin inducția (upreglarea) sau inhibiția enzimei CYP3A4.

INHIBITORII CYP3A4 – Medicamentele care inhibă activitatea CYP3A4, în general scad clearance-ul hepatic și cresc concentrația plasmatică a medicamentelor care sunt substraturi pentru CYP3A4,



precum metilprednisolonul. În prezența unui inhibitor CYP3A4, poate fi necesară ajustarea dozei de metilprednisolon pentru a evita toxicitatea steroidică.

**INDUCTORI CYP3A4** – Medicamente care induc activitatea CYP3A4, în general cresc clearance-ul hepatic, determinând concentrații plasmatice scăzute pentru medicamentele care sunt substraturi pentru CYP3A4. La coadministrare poate fi necesară creșterea dozei de metilprednisolon pentru a atinge rezultatul dorit.

**SUBSTRATURILE CYP3A4** – În prezența unui alt substrat CYP3A4, clearance-ul hepatic al metilprednisolonului poate fi afectat, fiind necesară ajustarea corespunzătoare a dozei. Este posibil ca reacțiile adverse asociate utilizării individuale a fiecărui medicament să aibă o probabilitate de apariție crescută la coadministrare.

**ALTE EFECTE DECÂT CELE MEDIATE CYP3A4** – Alte interacțiuni și efecte care apar la administrarea metilprednisolon sunt descrise în Tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1 conține o listă a celor mai frecvente și/sau clinic importante interacțiuni medicamentoase sau efecte ale metilprednisolon și descrierea acestora.

**Tabel 1. Interacțiuni/efecte importante ale medicamentelor sau substanțelor active la asocierea cu metilprednisolon**

<b>Clasa sau tipul medicamentului - MEDICAMENTUL sau SUBSTANȚA</b>	<b>Interacțiune/Efect</b>
Antibacteriene - IZONIAZIDĂ	INHIBITOR CYP3A4. De asemenea, metilprednisolonul poate avea un potențial efect de creștere a ratei de acetilare și a clearance-ului izoniazidei.
Antibiotice, Antituberculoase - RIFAMPICINĂ	INDUCTOR CYP3A4
Anticoagulante (orale)	Efectul metilprednisolonului asupra anticoagulantelor orale este variabil. Există raportări atât de efecte intensificate, cât și diminuate ale anticoagulantelor, atunci când sunt folosite concomitent cu corticosteroizii. De aceea, trebuie monitorizați indicii coagulării pentru a menține efectul anticoagulant dorit.
Anticonvulsivante - CARBAMAZEPINĂ	INDUCTOR (și SUBSTRAT) CYP3A4
Anticonvulsivante - FENOBARBITAL - FENITOINĂ	INDUCTORI CYP3A4
Anticolinergice - BLOCANTE NEUROMUSCULARE	Corticosteroizii pot influența efectul anticolinergicilor. 1) A fost raportată miopatie acută la administrarea concomitentă de doze crescute de corticosteroizi împreună cu anticolinergice, precum medicamente blocante neuromusculare. (pentru mai multe informații vezi pct. 4.4)  2) A fost raportată antagonizarea efectelor blocante musculare ale pancuronium and vecuronium la pacienți care utilizau corticosteroizi. Se așteaptă ca această interacțiune să apară la toate blocantele neuromusculare competitive.
Anticolinesterazice	Steroizii pot reduce efectul anticolinesterazicelor în miastenia gravis.
Antidiabetice	Deoarece corticosteroizii pot crește concentrația serică de glucoză, poate fi necesară ajustarea dozei de medicamente antidiabetice.
Antiemetice - APREPITANT	INHIBITORI (și SUBSTRATURI) CYP3A4

<b>Clasa sau tipul medicamentului - MEDICAMENTUL sau SUBSTANȚA</b>	<b>Interacțiune/Efect</b>
- FOSAPREPITANT	
Antifungice - ITRACONAZOL - KETOCONAZOL	INHIBITORI (și SUBSTRATURI) CYP3A4
Antivirale - INHIBITORI DE PROTEAZĂ HIV	INHIBITORI (și SUBSTRATURI) CYP3A4 1) Inhibitorii de protează, precum indinavir și ritonavir, pot crește concentrațiile plasmatice ale corticosteroizilor. 2) Corticosteroizii pot induce metabolismul inhibitorilor de protează HIV, determinând concentrații plasmatice reduse.
Amplificator farmacocinetic - COBICISTAT	INHIBITOR CYP3A4
Inhibitori de aromatază -AMINOGLUTETIMIDA	Supresia suprarenală indusă de aminoglutetimidă poate exacerba modificările endocrine determinate de tratamentul îndelungat cu glucocorticoizi.
Blocante ale canalelor de calciu - DILTIAZEM	INHIBITOR (și SUBSTRAT) CYP3A4
Contraceptive (orale) - ETINILESTRADIOL/ NORETINDRONĂ	INHIBITORI (și SUBSTRATURI) CYP3A4
- GRAPEFRUIT JUICE	INHIBITOR CYP3A4
Imunosupresive - CICLOSPORINĂ	INHIBITOR (și SUBSTRAT) CYP3A4 1) La administrarea concomitentă a metilprednisolonului cu ciclosporina, poate apărea inhibarea mutuală a metabolizării, ce poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice a uneia sau ambelor medicamente. De aceea, la coadministrare este mai probabil să se producă efecte adverse asociate cu folosirea individuală a oricărui dintre aceste medicamente. 2) Apariția convulsiilor a fost raportată în asociere cu folosirea concomitentă a metilprednisolonului și ciclosporinei.
Imunosupresive - CICLOFOSFAMIDĂ - TACROLIMUS	SUBSTRATURI CYP3A4
Antibiotice Macrolide - CLARITROMICINĂ - ERITROMICINĂ	INHIBITORI (și SUBSTRATURI) CYP3A4
Antibiotice Macrolide - TROLEANDOMICINĂ	INHIBITOR CYP3A4
Medicamente AINS (anti-inflamatoare nesteroidiene) - doze mari de acid acetilsalicilic	1) Incidența hemoragiilor gastrointestinale și a ulcerațiilor poate crește la administrarea concomitentă de corticosteroizii cu medicamente AINS. 2) Metilprednisolonul poate crește clearance-ul acidului acetilsalicilic, ce ar putea determina concentrații serice scăzute de salicilat. Întreruperea tratamentului cu metilprednisolon poate duce la creșterea concentrațiilor serice de salicilat, ce ar putea determina creșterea riscului de toxicitate salicilică.
Agenții care elimină potasiul	Când corticosteroizii sunt administrați concomitent cu agenți care elimină potasiul (adică diuretice), pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția hipopotasemiei. De asemenea, există un risc crescut de hipopotasemie la utilizarea concomitentă a corticosteroizilor cu amfotericină B, xanten sau beta 2 agonști.

În plus față de cele menționate anterior, următoarele asocieri nu sunt recomandate:

*Astemizol, bepridil, eritromicină intravenos, halofantrină, pentamidină, sparfloxacină, sultopridă, terfenadină, vincamină* datorită riscului crescut de torsadă a vârfurilor în cazul asocierii cu glucocorticoizi.

*Anticolinergice:* atropina și alte medicamente anticolinergice pot crește presiunea intraoculară, iar asocierea cu glucocorticoizii mărește riscul de glaucom.

*Antidiabetice:* glicemia va fi monitorizată când se asociază insulina sau antidiabeticele orale. Poate fi necesară ajustarea dozei de antidiabetice.

*Antihipertensive:* acțiunea antihipertensivă este parțial scăzută de efectul de retenție hidro-salină al glucocorticoizilor.

*Diureticele:* va fi monitorizată potasemia, uneori fiind necesară suplimentarea aportului de potasiu.

*Vaccinuri:* eficiența vaccinurilor cu germeni morți poate fi redusă.

*Imunosupresoare:* datorită efectului sinergic cu metotrexatul, se recomandă reducerea dozei de metilprednisolon.

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

*Curarizante:* efectul pancuroniului poate fi parțial scăzut.

*Estrogeni:* administrarea concomitentă poate crește efectul glucocorticoizilor.

*Terapia psihiatrică:* acțiunea anxioliticelor și antipsihoticelor poate fi scăzută. Pot fi necesare ajustări ale dozelor.

*Simpatomimetice:* asocierea cu metilprednisolonul duce la creșterea efectului și potențialului toxic al salbutamolului.

*Citostatice:* administrarea concomitentă poate scădea acțiunea ciclofosfamidei.

*Interferon alfa:* asocierea cu metilprednisolonul crește riscul de inhibare a acțiunii interferonului.

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

##### **Fertilitatea**

În studiile cu animale, s-a demonstrat că tratamentul cu corticosteroizi afectează fertilitatea (vezi pct. 5.3).

##### **Sarcina**

Anumite studii pe animale au demonstrat că atunci când corticosteroizii sunt administrați mamei în doze mari, pot determina malformații fetale. Cu toate acestea, corticosteroizii nu par să determine anomalii congenitale atunci când se administrează la femei gravide.

Deoarece nu au fost efectuate studii adecvate în domeniul reproducerii umane referitoare la metilprednisolon, acest medicament trebuie folosit în timpul sarcinii numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu terapeutic matern/risc potențial fetal.

Unii corticosteroizii traversează rapid bariera placentară. Un studiu retrospectiv a evidențiat o incidență crescută a greutății scăzute la naștere la copiii născuți de mame care primeau corticosteroizi.

La om, riscul greutății scăzute la naștere pare să fie corelat cu doza și poate fi minimizat prin administrarea unor doze reduse de corticosteroizi. Copiii ale căror mame au primit doze substanțiale de corticosteroizi în timpul sarcinii trebuie monitorizați cu atenție și evaluați pentru prezența semnelor de insuficiență adrenală, deși insuficiența adrenală neonatală pare să fie rară la copii care au fost expuși in utero la corticosteroizi, aceia care au fost expuși la doze mari de corticosteroizi.

Nu se cunosc efectele corticosteroizilor asupra travaliului și delivrenței.

S-a observat apariția cataractei la sugarii ale căror mame au primit tratament îndelungat cu corticosteroizi în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Corticosteroizii sunt excretați în laptele matern. Corticosteroizii distribuiți în laptele matern pot suprima creșterea și pot interfera cu secreția endogenă de glucocorticoizi la sugari.

Acest medicament trebuie folosit în timpul alăptării numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu terapeutic matern/risc potențial fetal.

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

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

Nu a fost evaluat sistematic efectul corticosteroizilor asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În urma tratamentului cu corticosteroizi pot apărea reacții adverse precum amețeală, vertij, perturbări vizuale și fatigabilitate. În cazul în care sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

### 4.8. Reacții adverse

Estimarea frecvenței evenimentelor a fost făcută utilizând următoarea convenție: frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $\leq 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

MedDRA Aparate, organe și sisteme	Frecvențe	Reacții adverse
<i>Infecții și infestări</i>	<i>Frecvente</i>	Infecție
	<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 la medicament; reacție anafilactică; reacție anafilactoidă
<i>Tulburări endocrine</i>	<i>Frecvente</i>	Facies cushingoid
	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Hipopituitarism, sindrom de întrerupere la tratamentul cu steroizi
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<i>Frecvente</i>	Retenție sodică; Retenție de fluide;
	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Acidoză metabolică; lipomatoză epidurală; alcaloză hipokaliemică; dislipidemie; toleranță scăzută la glucoză; creșterea dozelor de insulină (sau a antihipoglicemiantelor orale la diabetici); lipomatoză; creșterea apetitului (ce poate determina creșterea greutății corporale);

<b>Tulburări psihice</b>	<b>Frecvente</b>	Tulburare afectivă (incluzând stare de depresie și stare euforică)
	<b>Cu frecvență necunoscută</b>	Tulburare afectivă (incluzând labilitate afectivă, dependență psihică, ideeație suicidară); afecțiuni psihice (incluzând manie, delir, halucinație și schizofrenie [agravare]); comportament psihotic; afecțiuni mentale; modificări de personalitate; stare de confuzie; anxietate; schimbări de dispoziție; comportament anormal; insomnie; iritabilitate.
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>	Creșterea presiunii intracraniene (cu papiloedem [hipertensiune intracraniană benignă]); convulsii; amnezie; tulburări cognitive; amețeală; cefalee.
<b>Tulburări oculare</b>	<b>Frecvente</b>	Cataractă
	<b>Cu frecvență necunoscută</b>	Corioretinopatie; glaucom; exoftalmie.
	<b>Rare</b>	Vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>	Vertij
<b>Tulburări cardiace</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>	Insuficiență cardiacă congestivă (la pacienții susceptibili)
<b>Tulburări vasculare</b>	<b>Frecvente</b>	Hipertensiune
	<b>Cu frecvență necunoscută</b>	Evenimente trombotice; hipotensiune
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>	Embolie pulmonară; sughit
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<b>Frecvente</b>	Ulcer peptic (cu posibilă perforație și hemoragie)
	<b>Cu frecvență necunoscută</b>	Perforații intestinale; hemoragie gastrică; pancreatită; esofagită ulcerativă; esofagită; distensie abdominală; durere abdominală; diaree; dispepsie; greață.
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>	Valori crescute ale enzimelor hepatice (de exemplu: alaninaminotransferază, aspartataminotransferază, fosfatază alcalină)
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<b>Frecvente</b>	Atrofie cutanată; acnee
	<b>Cu frecvență necunoscută</b>	Angioedem; hirsutism; peteșii; echimoze; eritem; hiperhidroză; vergeturi cutanate; erupție cutanată trecătoare; prurit; urticarie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<b>Frecvente</b>	Slăbiciune musculară; întârzierea creșterii
	<b>Cu frecvență necunoscută</b>	Mialgie; miopatie; atrofie musculară; osteoporoză; osteonecroză; fracturi pe os patologic; artropatie neuropatică; artralgie.
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>	Menstruații neregulate
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<b>Frecvente</b>	Vindecare încetinită a rănilor
	<b>Cu frecvență necunoscută</b>	Edem periferic; fatigabilitate; stare generală de rău;
<b>Investigații diagnostice</b>	<b>Frecvente</b>	Hipopotasemie
	<b>Cu frecvență necunoscută</b>	Presiune intraoculară crescută; toleranță scăzută la carbohidrați; hipercalcemie; creșteri ale ureei sanguine; suprimarea reacțiilor la teste cutanate*

<b><i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i></b>	<b><i>Cu frecvență necunoscută</i></b>	Fracturi vertebrale de compresie; ruptură de tendon (în mod deosebit tendonul lui Achile).
---	--	--

\* Nu reprezintă termeni utilizați preferențial de către MedDRA.

† Peritonita poate fi principalul semn sau simptom al unei tulburări gastrointestinale, precum perforația, ocluzia intestinală sau pancreatita (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

#### 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 descris în datele din literatură nici un sindrom clinic de supradozaj acut cu corticosteroizi. Rapoartele de toxicitate acută și/sau deces ca urmare a supradozajului cu corticosteroizi au fost rare.

Supradozajul cronic induce simptome tipice bolii Cushing.

Nu există antidot specific în caz de supradozaj; se indică tratament simptomatic și de susținere.

Metilprednisolonul este dializabil.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1. Proprietăți farmacodinamice**

*Grupă farmacoterapeutică:* glucocorticoizi pentru uz sistemic, codul ATC: H02A B04

Metilprednisolonul este un antiinflamator steroidic potent. Aceasta prezintă potență antiinflamatoare mai mare decât prednisolon și o tendință mai scăzută de a induce retenție salină și hidrică decât de prednisolon. Potența relativă a metilprednisolonului față de hidrocortizon este de cel puțin patru la unu.

Metilprednisolonul aparține grupului glucocorticoizilor sintetici.

Glucocorticoizii difuzează prin membrana celulară și formează complexe cu receptori citoplasmatici specifici. Aceste complexe intră în nucleul celular, se leagă de ADN (cromatină) și stimulează transcripția ARN mesager și sinteza proteică consecutivă a diferitelor enzime care se pare că sunt responsabile de efectele sistemice ale glucocorticoizilor.

Pe lângă influențele importante pe care glucocorticoizii le au asupra proceselor inflamatorii și imune, ei afectează și metabolismul glucidic, proteic și lipidic. Acționează și asupra sistemului cardiovascular, mușchilor scheletici și sistemului nervos central.

#### Efectele asupra procesului inflamator și imun

Majoritatea aplicațiilor terapeutice se bazează pe proprietățile antiinflamatorii, imunosupresive și antialergice ale glucocorticoizilor.

Aceste proprietăți sunt responsabile de următoarele efecte:

- reducerea celulelor imunoactive la locul inflamației;
- vasodilatație redusă;
- stabilizarea membranelor lizozomale;
- inhibarea fagocitozei;
- producția scăzută de prostaglandine și substanțe înrudite.

O doză de 4 mg metilprednisolon are același efect glucocorticoid (antiinflamator) ca și 20 mg hidrocortizon.

Metilprednisolonul are doar un minim efect mineralocorticoid (200 mg metilprednisolon echivalează cu 1mg dezoxicorticosteron).

#### Efectele asupra metabolismului glucidic și proteic

Glucocorticoizii au acțiune catabolică proteică.

Aminoacizii eliberați sunt convertiți în glucoză și glicogen în ficat, prin procesul de gluconeogeneză. Absorbția glucozei în țesutul periferic scade, ceea ce poate duce la hiperglicemie și glicozurie, mai ales la pacienții care au predispoziție la diabet.

#### Efectele asupra metabolismului lipidic

Glucocorticoizii au o acțiune lipolitică. Această activitate afectează în principal membrele. Glucocorticoizii au și un efect lipogenetic care este cel mai evident la nivelul toracelui, gâtului și capului. Toate acestea conduc la o redistribuire a depozitelor de grăsimi.

Activitatea maximă farmacologică a corticosteroidelor apare după atingerea nivelurilor sanguine de vârf, ceea ce sugerează că majoritatea efectelor rezultă mai ales din modificarea activității enzimatică decât prin acțiuni directe ale medicamentului.

### **5.2. Proprietăți farmacocinetice**

Farmacocinetica metilprednisolonului este liniară, independent de calea de administrare.

#### Absorbție

După administrarea orală, biodisponibilitatea absolută a metilprednisolonului la pacienți normali sănătoși este în general crescută (82% până la 89%). După administrarea orală la adulți normali sănătoși metilprednisolonul se absoarbe rapid și concentrația plasmatică maximă de metilprednisolon este atinsă în 1,5 până la 2,3 ore în funcție de doză.

Infuzarea *in vivo* în intestinul subțire uman a arătat că steroizii se absorb în principal în regiunea proximală a intestinului subțire. Absorbția în porțiunea distală a fost de aproximativ 50% din absorbția proximală.

#### Distribuție:

Metilprednisolonul are o distribuție largă în țesuturi, traversează bariera hemato-encefalică și se excretă în laptele matern. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 1,4 l/kg. La om legarea metilprednisolonului de proteinele plasmatică este de aproximativ 77%.

#### Metabolizare:

La om, metilprednisolonul formează o legătură reversibilă slabă cu albumina și transcortina. Aproximativ 40% până la 90% din medicament este legat de aceste proteine. La om, metilprednisolonul este metabolizat la nivelul ficatului până la metaboliți inactivi; cei mai importanți sunt 20 $\alpha$ -hidroximetilprednisolon și 20 $\beta$ -hidroximetilprednisolon. Metabolismul la nivelul hepatic are loc majoritar prin intermediul enzimei CYP3A4. (Pentru o listă a interacțiunilor medicamentoase bazate pe metabolismul mediat de CYP3A4, vezi pct. 4.5).

Metaboliții sunt excretați prin urină sub formă de glucuronizi, sulfați și compuși neconjugați. Aceste reacții de conjugare au loc în principal în ficat și într-o anumită măsură în rinichi.

Metilprednisolonul, asemănător multor altor substraturi CYP3A4, poate fi, de asemenea, substrat pentru proteina de transport ABC (ATP-binding cassette), glicoproteina P, influențând distribuția tisulară și interacționând cu alte medicamente.

#### Eliminare:

Valoarea medie a timpului de înjumătățire prin eliminare pentru metilprednisolonul variază în intervalul 1,8 – 5,2 ore. Clearance-ul total este de aproximativ 5 – 6 ml/min/kg.

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

Bazele de date nonclinice în asociere cu dovezile care indică siguranța obținute din anii de utilizare clinică și din monitorizarea după punerea pe piață a medicamentului, susțin siguranța metilprednisolon comprimate ca agent antiinflamator în afecțiuni inflamatoare de scurtă durată.

Pe baza studiilor convenționale de siguranță farmacologică în ceea ce privește toxicitatea dozelor repetate la șoareci, șobolani, iepuri și câini după administrarea intravenoasă, intraperitoneală, subcutanată, intramusculară și orală, nu au fost identificate riscuri neașteptate. Toxicitatea identificată în urma studiilor în ceea ce privește toxicitatea dozelor repetate este cea datorată expunerii continue la steroizi adrenocorticali exogeni.

#### Potențial carcinogen:

Metilprednisolonul nu a fost evaluat corespunzător în cadrul unor studii de carcinogenitate la rozătoare. S-au obținut rezultate variabile efectuate cu alți glucocorticoizi cu privire la efectul carcinogen la șoareci și șobolani. Cu toate acestea, datele publicate arată că mai mulți glucocorticoizi înrudiți, incluzând budesonidă, prednisolon și triamcinolon acetonid pot crește riscul apariției adenoamelor și a carcinoamelor hepatocelulare după administrarea orală în apă de băut la șoareci masculi. Aceste efecte carcinogene au fost observate la doze mai mici decât dozele uzuale administrate în funcție de suprafața corporală ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

#### Potențial mutagen:

Metilprednisolonul nu a fost evaluat oficial în cadrul unor studii de genotoxicitate. Cu toate acestea, metilprednisolonul sulfonat, înrudit structural cu metilprednisolonul, nu a demonstrat potențial mutagen, cu sau fără activare metabolică, la *Salmonella typhimurium* în doze de la 250 până la 2000  $\mu\text{g}/\text{placă}$ , sau în cazul unui test de mutație genică pe celule de mamifere folosind celule ovariene de hamster chinezesc la doze de la 2000 până la 10000  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Metilprednisolonul sulfonat nu a indus sinteza neprogramată a ADN-ului în hepatocitele primare de șobolani la doze de la 5 până la 10000  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . În plus, într-o analiză a datelor publicate prednisolonul farnesilat (PNF), care se înrudește structural cu metilprednisolonul, nu a fost mutagen, cu sau fără activare metabolică, în cazul tulpinilor de și *Escherichia coli* la doze de 312 până la 5000  $\mu\text{g}/\text{placă}$ . În cazul unei linii de celule de tip fibroblastic de hamster chinezesc, PNF a generat o ușoară creștere a riscului de apariție a aberațiilor cromozomiale structurale cu activare metabolică în cazul celei mai mari concentrații testate de 1500  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere:

S-a demonstrat că tratamentul cu corticosteroizi la șoareci reduce fertilitatea. Șobolanilor masculi le-au fost administrate, o dată pe zi prin injectare subcutanată, doze de corticosteron de 0, 10 și 25  $\text{mg}/\text{kg}$  și zi, timp de 6 săptămâni, și ulterior, au fost împerecheați cu femele netratate. Doza mai mare a fost scăzută la 20  $\text{mg}/\text{kg}$  și zi după a 15a zi. A fost observată o reducere a dopurilor vaginale, care ar putea fi o consecință a scăderii în greutate a organelor accesorii. A scăzut numărul de implantări și de fete vii. S-a demonstrat că tratamentul cu corticosteroizi este teratogen la numeroase specii atunci când este administrat în doze echivalente dozelor la om. În studiul asupra funcției de reproducere efectuate la animale, s-a demonstrat că glucocorticoizii precum metilprednisolonul cresc riscul apariției malformațiilor (palatoschizis, malformații osoase), a mortalității embrio-fetale (de exemplu: creșterea resorbției) și a întârzierii creșterii intrauterine.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1. Lista excipienților**

#### Medrol 4 mg comprimate

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Amidon de porumb uscat



Sucroză (zahăr)  
Stearat de calciu.

**Medrol 32 mg comprimate**

Lactoză monohidrat,  
Amidon de porumb,  
Parafină lichidă,  
Sucroză (zahăr),  
Stearat de calciu.

**6.2. Incompatibilități**

Nu este cazul.

**6.3. Perioada de valabilitate**

5 ani

**6.4. Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

**6.5. Natura și conținutul ambalajului**

Medrol 4 mg, comprimate

Cutie cu un flacon de sticlă brună, prevăzut cu dop de polietilenă de joasă densitate, a câte 30 comprimate.

Medrol 32 mg, comprimate

Cutie cu 2 blistere Al-PVC/PVC a câte 10 comprimate.

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

Nu există cerințe speciale.

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

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

PFIZER EUROPE MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**8. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11660/2019/01

11661/2019/01

**9. DATA REAUTORIZĂRII**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2019