

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DEPO MEDROL 40mg/mL sospensione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 1 mL contiene:  
metilprednisolone acetato 40 mg.  
Eccipiente con effetto noto: sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile di colore bianco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### A. Somministrazione per via intramuscolare

Quando non è possibile praticare la terapia orale ed il dosaggio, la forma farmaceutica e la via di somministrazione del farmaco rendono il preparato adatto per il trattamento della condizione patologica, l'impiego intramuscolare di DEPO MEDROL sospensione di metilprednisolone acetato è indicato nei seguenti casi:

##### - Disturbi endocrini

Insufficienza adrenocorticale primaria e secondaria (l'idrocortisone o il cortisone rimangono i farmaci di prima scelta; gli analoghi sintetici possono essere impiegati, quando applicabile, in associazione con i mineralcorticoidi; l'integrazione con mineralcorticoidi è di particolare importanza nell'infanzia).

Insufficienza adrenocorticale acuta (l'idrocortisone o il cortisone rimangono i farmaci di prima scelta; l'integrazione con mineralcorticoidi può essere necessaria, particolarmente quando vengono impiegati gli analoghi sintetici).

Prima di interventi chirurgici e in caso di trauma o malattie gravi, nei pazienti in cui sia nota l'insufficienza surrenale o in cui sia dubbia la riserva adrenocorticale.

Iperplasia surrenale congenita, ipercalcemia associata a tumore, tiroidite non suppurativa.

##### - Affezioni reumatologiche

Come terapia aggiuntiva per la somministrazione a breve termine (per far superare al paziente un episodio acuto o un'esacerbazione) nei seguenti casi:

Osteoartrite post-traumatica, sinovite in corso di osteoartrite, artrite reumatoide, compresa l'artrite reumatoide giovanile, casi particolari possono richiedere una terapia di mantenimento a basse dosi, borsite acuta e subacuta, epicondilitis, tenosinovite acuta non specifica, artrite gottosa acuta, artrite psoriasica, spondilite anchilosante.

##### - Malattie del collagene

Durante l'esacerbazione o come terapia di mantenimento in casi particolari di: Lupus eritematoso sistemico, dermatomiositi sistemiche (polimiositi), cardite reumatica acuta.

##### - Affezioni dermatologiche

Pemfigo, eritema multiforme grave (sindrome di Steven-Johnson), dermatite esfoliativa, dermatite bollosa erpetiforme, dermatite seborroica grave, psoriasi grave, micosi fungoide.

**- Stati allergici**

Per il controllo di condizioni allergiche gravi o invalidanti, non trattabili con terapia convenzionale nei casi di: asma bronchiale, dermatite da contatto, dermatite atopica, malattia da siero, rinite allergica stagionale o perenne, reazioni di ipersensibilità ai farmaci, reazioni urticarioidi da trasfusione, edema laringeo acuto non infetto (l'adrenalina è il farmaco di prima scelta).

**- Affezioni oftalmiche**

Processi infiammatori e allergici acuti e cronici gravi che interessano l'occhio ed i suoi annessi quali: Herpes zoster oftalmico, irite e iridociclite, corioretinite, uveite posteriore diffusa e coroidite, neurite ottica, oftalmia simpatica, infiammazione del segmento anteriore, congiuntivite allergica, ulcere marginali corneali allergiche, cheratite.

**- Affezioni gastrointestinali**

Per far superare al paziente un periodo critico di malattia nei seguenti casi:  
Colite ulcerosa, enterite segmentaria.

**- Affezioni respiratorie**

Sarcoidosi sintomatica, berillosi, tubercolosi polmonare fulminante o diffusa, in associazione a chemioterapia antitubercolare appropriata, sindrome di Loeffler non trattabile in altro modo, polmonite "ab ingestis".

**- Affezioni ematologiche**

Anemia emolitica acquisita (autoimmune), piastrinopenia secondaria nell'adulto, eritroblastopenia (anemia della serie rossa), anemia ipoplastica congenita (eritrocitaria).

**- Affezioni neoplastiche**

Per il trattamento palliativo di:  
Leucemia e linfomi negli adulti, leucemia acuta dell'infanzia.

**- Stati edematosi**

Per indurre la diuresi o la remissione della proteinuria da sindrome nefrotica, senza uremia, di tipo idiopatico o da lupus eritematoso.

**- Sistema nervoso**

Esacerbazioni acute di sclerosi multipla.

**- Altre indicazioni**

Meningite tubercolare con blocco subaracnoideo o blocco imminente, in associazione con appropriata terapia antitubercolare, trichiniasi con coinvolgimento neurologico o miocardico.

**B. Somministrazione per via intra-sinoviale o nei tessuti molli (compresa la via periarticolare e intraborsale) - Vedere paragrafo 4.4.**

DEPO MEDROL è indicato come terapia aggiuntiva per la somministrazione a breve termine (per far superare al paziente un episodio acuto o un'esacerbazione) nei seguenti casi:  
sinovite da osteoartrite, artrite reumatoide, borsite acuta e subacuta, artrite gottosa acuta, epicondilite, tenosinovite non specifica acuta, osteoartrite post-traumatica.

**C. Somministrazione per via intralesionale**

DEPO MEDROL è indicato per l'impiego intralesionale nelle seguenti condizioni:  
cheloidi, lesioni infiammatorie, infiltrate, ipertrofiche localizzate (*lichen planus*, placche psoriasiche, granuloma anulare e lichen simplex cronico, lupus eritematoso discoide, necrobiosi lipoidea dei diabetici, alopecia areata).

DEPO MEDROL può essere somministrato anche intralesionalmente nelle cisti tendinee ed aponeurotiche.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### Somministrazione per via locale

Questa terapia va intesa come sintomatica e non causale.

#### 1. Artrite reumatoide e osteoartrite

La dose per la somministrazione intra-articolare dipende dalla dimensione dell'articolazione e varia con la gravità della condizione nel singolo paziente. Nei casi cronici, le infiltrazioni possono essere ripetute ad intervalli che vanno da 1 a 5 o più settimane a seconda del grado di miglioramento ottenuto dalla prima somministrazione. Le dosi della tabella seguente vengono date come guida generale:

Tabella 1. Dosaggio del medicinale

Dimensione dell'articolazione	Esempi	Dosaggio
Grande	ginocchia, caviglie, spalle	20-80 mg
Media	gomiti, polsi	10-40 mg
Piccola	metacarpofalangee, interfalange sternoclavicolare acromioclavicolare	4-10 mg

**Modo di somministrazione:** si raccomanda una revisione dell'anatomia della articolazione da trattare prima di procedere all'infiltrazione intra-articolare. Per ottenere un'attività antiinfiammatoria completa, è importante che l'infiltrazione venga praticata nello spazio sinoviale.

Utilizzando la stessa tecnica sterile in uso per la puntura lombare, inserire rapidamente nella cavità sinoviale un ago sterile da 20-24, montato su una siringa asciutta.

L'infiltrazione di procaina è facoltativa.

L'aspirazione di poche gocce di liquido sinoviale assicura l'ingresso completo dell'ago nello spazio articolare.

**Il sito di iniezione per ciascuna articolazione è determinato dalla localizzazione della cavità sinoviale più superficiale e maggiormente priva di grossi vasi e nervi.**

Lasciando l'ago in sede di iniezione, si sostituirà la siringa contenente le gocce di liquido aspirato con un'altra siringa contenente la quantità desiderata di DEPO MEDROL. Controllare ulteriormente mediante aspirazione che l'ago sia sempre in loco.

Dopo l'infiltrazione, muovere leggermente l'articolazione per favorire la dispersione della sospensione nel liquido sinoviale.

Coprire il sito dell'infiltrazione con garza sterile.

Siti adatti per l'infiltrazione intra-articolare sono il ginocchio, la caviglia, il polso, il gomito, la spalla, le articolazioni delle falangi e dell'anca.

Poichè occasionalmente è possibile incontrare delle difficoltà nel penetrare nell'articolazione dell'anca, devono essere prese precauzioni per evitare i grossi vasi presenti nella zona.

Le articolazioni inadatte all'infiltrazione sono quelle anatomicamente inaccessibili, come quelle spinali e sacroiliache prive di spazio sinoviale.

I fallimenti del trattamento sono il più frequentemente dovuti alla fallita introduzione del farmaco nello spazio articolare.

L'infiltrazione entro il tessuto circostante porta a scarso o nessun beneficio.

Se il fallimento si verifica dopo un'iniezione sicuramente praticata entro lo spazio sinoviale, (verificato mediante aspirazione del liquido), è superfluo ripetere l'infiltrazione. La terapia locale non è in grado di modificare il processo morboso di base, quindi, quando è possibile, praticare una terapia globale comprendente la fisioterapia e la revisione ortopedica.

Dopo la terapia intra-articolare con corticosteroidi, porre particolare cura nell'evitare un abuso dell'articolazione, favorito dal beneficio sintomatico ottenuto.

La trascuratezza di questa circostanza può consentire un aumento del danneggiamento articolare che annulla il beneficio dello steroide.

Non devono essere praticate infiltrazioni nelle articolazioni con processi infiammatori in atto. Infiltrazioni ripetute possono indurre, talvolta, un'infiammazione dell'articolazione.

In casi particolari si consiglia di controllare il danneggiamento mediante raggi X.

Se si utilizza un anestetico locale prima dell'infiltrazione di DEPO MEDROL, leggere prima attentamente il foglio illustrativo ed osservare tutte le precauzioni suggerite.

#### 2. *Borsite*

Sterilizzare la zona circostante il sito da infiltrare e anestetizzare con una soluzione di procaina cloridrato all'1%. Attaccare un ago di dimensioni 20-24 ad una siringa asciutta, inserirlo nella borsa e aspirare il fluido. Lasciare l'ago in posizione e sostituire la siringa utilizzata per aspirare con una siringa più piccola contenente la dose di DEPO MEDROL desiderata. Dopo l'iniezione, tirare l'ago e applicare una piccola medicazione.

Utilizzare la stessa tecnica indicata per l'infiltrazione intra-articolare.

#### 3. *Cisti tendinee, tendiniti, epicondiliti*

Nel trattamento di queste affezioni iniettare la sospensione nella guaina del tendine piuttosto che nel suo spessore. Sterilizzare idoneamente la cute sovrastante prima dell'infiltrazione. Il tendine può essere palpato facilmente quando viene disteso. Per trattare le epicondiliti è raccomandabile delineare accuratamente la zona di maggior dolorabilità per l'infiltrazione nell'area.

Le cisti tendinee vanno infiltrate direttamente.

In molti casi è sufficiente una unica infiltrazione per indurre una sensibile diminuzione delle dimensioni delle cisti e la eliminazione dell'effetto.

La dose da somministrare nel trattamento di queste forme varia da 4 a 30 mg.

Nelle affezioni croniche o ricorrenti possono essere necessarie più infiltrazioni.

Per ogni infiltrazione devono essere osservate le usuali precauzioni per operare in sterilità.

#### 4. *Trattamento locale delle affezioni dermatologiche*

Dopo trattamento antisettico adeguato, infiltrare la lesione con dosi di 20-60 mg.

A volte può essere utile praticare una serie di piccole infiltrazioni perilesionali di dosi da 20 a 40 mg.

Porre attenzione nell'evitare l'infiltrazione di materiale che possa indurre reazione cui potrebbe seguire una piccola escara.

Normalmente vengono praticate da 1 a 4 infiltrazioni ad intervalli variabili secondo il tipo di lesione da trattare e la durata del miglioramento raggiunto con la prima iniezione.

#### **Somministrazione per via sistemica intramuscolare**

Il dosaggio varia in funzione della condizione morbosa da trattare.

Quando è richiesto un effetto prolungato è possibile praticare una sola iniezione alla settimana di DEPO MEDROL per via intramuscolare, calcolando il dosaggio mediante moltiplicazione della dose orale giornaliera di metilprednisolone x 7.

Il dosaggio deve essere individuato per ogni paziente. I criteri fondamentali di determinazione del dosaggio sono la gravità, la prognosi, la durata prevista della affezione e la reazione del paziente al trattamento. Nell'infanzia il dosaggio raccomandato deve essere ridotto, privilegiando però per la scelta del dosaggio la gravità della condizione morbosa rispetto al rapporto età/peso corporeo.

La terapia ormonale è un supporto e non una sostituzione della terapia convenzionale. Dopo somministrazione del farmaco per più giorni, il dosaggio deve essere ridotto o interrotto con gradualità.

Se si verificasse un periodo di remissione spontanea nel corso di una malattia cronica, il trattamento deve essere interrotto.

In corso di terapia prolungata devono essere controllati i normali parametri ematici ed urinari, la glicemia post-prandiale, la pressione arteriosa e il peso corporeo; inoltre è

opportuna una radiografia del torace ad intervalli regolari.

Nei pazienti con anamnesi di ulcere o di notevole dispepsia è suggeribile un controllo radiografico dell'apparato gastrointestinale superiore.

In pazienti affetti da sindrome surrenogenitale può essere sufficiente una singola iniezione intramuscolare di 40 mg di DEPO MEDROL ogni due settimane. La dose intramuscolare settimanale di mantenimento di DEPO MEDROL di pazienti affetti da artrite reumatoide varierà da 40 a 120 mg. La posologia ordinaria per pazienti con affezioni dermatologiche è di 40-120 mg per via intramuscolare ad intervalli di una settimana per un periodo da una a quattro settimane. Nella dermatite acuta grave causata dall'Edera del Canada, la somministrazione per via intramuscolare di una unica dose di 80-120 mg può portare sollievo entro 8-12 ore. Nella dermatite da contatto cronica possono essere necessarie iniezioni ripetute ad intervalli di 5-10 giorni.

Nella dermatite seborroica, una dose settimanale di 80 mg di DEPO MEDROL può essere adatta a controllare la condizione patologica.

Dopo la somministrazione intramuscolare di 80-120 mg di DEPO MEDROL a pazienti asmatici, si può avere sollievo entro un lasso di tempo da 6 a 48 ore con effetto persistente parecchi giorni e fino a due settimane. Analogamente nei pazienti affetti da rinite allergica la somministrazione intramuscolare di 80-120 mg di DEPO MEDROL può indurre sollievo entro 6 ore con effetto persistente per un periodo di parecchi giorni fino a tre settimane.

Se l'affezione trattata è accompagnata da sintomi di stress, le dosi di DEPO MEDROL devono essere aumentate. Se si desidera un effetto rapido e di intensità massima, si suggerisce la somministrazione del sale solubile (metilprednisolone sodio succinato) per via endovenosa.

#### **Somministrazione rettale nella colite ulcerosa**

La somministrazione di DEPO MEDROL in dosaggi di 40-120 mg, mediante clistere ritentivo o gocciolamento continuo da 3 a 7 volte la settimana, per due e/o più settimane si è dimostrato un'utile terapia coadiuvante nel trattamento di alcuni casi di colite ulcerosa. Molti pazienti possono essere controllati con 40 mg di DEPO MEDROL somministrato in 30-300 ml di acqua secondo l'entità della mucosa del colon infiammata. Devono comunque essere intraprese anche altre misure terapeutiche idonee.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Infezioni micotiche sistemiche.
- Somministrazione endovenosa.
- Somministrazione intratecale.
- Somministrazione epidurale.

La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati è controindicata nei pazienti che ricevono dosi immunosoppressive di corticosteroidi.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Questo prodotto non è adatto ad un uso multi dose. Dopo la somministrazione della dose desiderata, la sospensione rimanente deve essere eliminata.

I corticosteroidi iniettati nel derma possono dar luogo a formazione di cristalli che, sopprimendo le reazioni infiammatorie, possono indurre la distruzione degli elementi cellulari e modificazioni fisico-chimiche nella sostanza basale del tessuto connettivo. Queste modificazioni, che avvengono raramente, nel derma e nel tessuto sottocutaneo possono risultare in depressioni cutanee nel sito di iniezione.

L'entità di queste reazioni dipende dalla quantità di steroide iniettato.

La rigenerazione è usualmente completa entro alcuni mesi o dopo che tutti i cristalli di corticosteroide sono stati assorbiti.

Per minimizzare l'incidenza dell'atrofia del derma e del tessuto sottocutaneo, deve essere posta la massima cura per non superare le dosi raccomandate per le iniezioni. Quando sia possibile, praticare iniezioni multiple di piccole quantità entro l'area della lesione. La tecnica di somministrazione per via intra-sinoviale e intramuscolare deve evitare l'iniezione e l'infiltrazione del prodotto entro il derma.

L'iniezione nel muscolo deltoide deve essere evitata per l'elevata incidenza di atrofia sottocutanea.

Durante la somministrazione di metilprednisolone acetato è fondamentale utilizzare una tecnica appropriata e fare attenzione per assicurare un corretto posizionamento del farmaco.

**DEPO MEDROL non è indicato per la somministrazione intratecale, epidurale, intranasale, intraoculare ed ogni altra via non approvata** (vedere paragrafo 4.1 Indicazioni terapeutiche).

Eventi medici gravi sono stati segnalati in associazione alle vie di somministrazione diverse da quelle indicate, in particolar modo quella intratecale/epidurale (vedere paragrafo 4.8). Si devono prendere provvedimenti adeguati a evitare l'iniezione intravascolare.

Osservare le seguenti ulteriori precauzioni per i corticosteroidi parenterali.

L'iniezione intrasinoviale di un corticosteroide può indurre sia effetti sistemici che locali.

È quindi necessario esaminare attentamente le articolazioni onde escludere un processo settico. Un marcato aumento del dolore accompagnato da rigonfiamento locale, da un'ulteriore limitazione del movimento articolare, da febbre e malessere sono indicativi di un'artrite settica; in questo caso istituire un'opportuna terapia antibiotica.

Evitare l'iniezione locale di uno steroide in una articolazione precedentemente colpita da processo settico.

I corticosteroidi non devono essere iniettati nelle articolazioni con processi infiammatori in atto.

È necessario operare con tecniche sterili per prevenire infezioni o contaminazioni. Va tenuto presente che la velocità di assorbimento dopo somministrazione intramuscolare è più lenta.

#### **Effetti immunosoppressivi/maggiore suscettibilità ad infezioni**

I corticosteroidi possono aumentare la suscettibilità ad infezioni, mascherare alcuni segni di infezione e durante il loro impiego si possono verificare nuove infezioni.

Durante l'impiego di corticosteroidi si può verificare diminuzione della resistenza e incapacità a localizzare l'infezione. Infezioni causate da qualsiasi agente patogeno, comprese le infezioni virali, batteriche, fungine, o causate da protozoi o elminti, in qualsiasi parte del corpo, possono associarsi all'uso di corticosteroidi da soli o in combinazione con altri agenti immunosoppressivi che influenzano l'immunità cellulare, immunità umorale o la funzione dei neutrofili. Queste infezioni possono essere lievi, ma possono anche essere gravi e talvolta fatali. Con dosi crescenti di corticosteroidi, il tasso di insorgenza di complicanze infettive aumenta.

In presenza di infezione acuta non utilizzare la somministrazione intrasinoviale, intrabursale o intratendinea per ottenere un effetto locale.

Coloro che assumono farmaci che sopprimono il sistema immunitario sono più suscettibili alle infezioni rispetto agli individui sani. La varicella e il morbillo, ad esempio, possono avere un decorso più grave o addirittura fatale in bambini o adulti non immuni che assumono corticosteroidi.

L'impiego di DEPO MEDROL nella tubercolosi attiva va limitato a quei casi di malattia fulminante o disseminata in cui il corticosteroide è usato per il trattamento della malattia sotto un opportuno regime antitubercolare.

Se i corticosteroidi sono somministrati in pazienti con tubercolosi latente o con risposta positiva alla tubercolina, è necessaria una stretta osservazione in quanto si può verificare una riattivazione della malattia. Durante una terapia prolungata, questi pazienti devono ricevere una copertura chemioprolattica.

Nei pazienti in terapia con corticosteroidi è stata riportata la comparsa di Sarcoma di Kaposi. La sospensione dei corticosteroidi può portare alla remissione clinica.

### **Effetti sul sistema immunitario**

Possono verificarsi reazioni cutanee allergiche. Poiché si sono verificati rari casi di reazioni cutanee e anafilattiche/anafilattoidi in pazienti trattati con terapia a base di corticosteroidi, adeguate misure precauzionali devono essere prese prima della somministrazione, specialmente quando il paziente ha una storia di allergia ai farmaci.

Durante il trattamento corticosteroideo i pazienti non devono essere vaccinati contro il vaiolo.

Vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati a pazienti che ricevono dosi immunosoppressive di corticosteroidi, tuttavia, la risposta a tali vaccini può essere ridotta. Le procedure di immunizzazione indicate possono essere intraprese in pazienti che ricevono dosi non immunosoppressive di corticosteroidi.

Non effettuare altri procedimenti di immunizzazione in pazienti sotto terapia corticosteroidea, particolarmente a dosi elevate, a causa dei rischi possibili di complicazioni neurologiche e di una diminuita risposta anticorpale.

### **Effetti endocrini**

In pazienti in terapia con corticosteroidi sottoposti a stress insolito, è indicato un aumento del dosaggio di corticosteroidi ad azione rapida, prima, durante e dopo la situazione di stress.

Dosi farmacologiche di corticosteroidi somministrati per periodi prolungati possono causare una soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) (insufficienza surrenalica secondaria). Il grado e la durata dell'insufficienza surrenalica prodotta variano fra i pazienti e dipendono dal dosaggio, dalla frequenza, dal tempo di somministrazione e dalla durata della terapia con glucocorticoidi. Questo effetto può essere ridotto grazie ad una terapia da seguire a giorni alterni.

Inoltre, un'insufficienza surrenalica acuta con esito fatale può verificarsi se i glucocorticoidi sono sospesi bruscamente. L'insufficienza surrenalica secondaria indotta da farmaco può quindi essere ridotta al minimo mediante una riduzione graduale del dosaggio. Questo tipo di insufficienza relativa può persistere per mesi dopo l'interruzione della terapia; pertanto, in qualsiasi situazione di stress che si verifichi durante tale periodo, la terapia ormonale deve essere ripresa. A seguito dell'improvvisa interruzione dei glucocorticoidi, può inoltre verificarsi la "sindrome da astinenza" di steroidi, apparentemente non correlata all'insufficienza surrenalica. Questa sindrome comprende sintomi quali: anoressia, nausea, vomito, letargia, mal di testa, febbre, dolori articolari, desquamazione, mialgia, perdita di peso e/o ipotensione. Questi effetti sono probabilmente dovuti al cambiamento improvviso della concentrazione di glucocorticoidi piuttosto che ai bassi livelli di corticosteroidi.

Poiché i glucocorticoidi possono produrre o aggravare la sindrome di Cushing, i glucocorticoidi devono essere evitati nei pazienti con malattia di Cushing. Nei pazienti ipotiroidici o affetti da cirrosi epatica la risposta ai corticosteroidi è aumentata.

### **Metabolismo e nutrizione**

I corticosteroidi, tra cui il metilprednisolone, possono far aumentare la glicemia, peggiorare un diabete pre-esistente e predisporre i pazienti sottoposti a terapia corticosteroidica a lungo termine al diabete mellito.

Durante la terapia deve essere utilizzata la più bassa dose possibile in grado di controllare lo stato patologico e quando la riduzione del dosaggio è attuabile, deve essere effettuata in modo graduale.

### **Effetti psichiatrici**

I corticosteroidi possono dar luogo ad alterazioni psichiche quali euforia, insonnia, instabilità emotiva, cambiamenti di personalità, gravi depressioni fino a manifestazioni francamente psicotiche. Inoltre, una instabilità emotiva preesistente o tendenze psicotiche possono essere aggravate dai corticosteroidi.

Con steroidi sistemici possono verificarsi reazioni avverse psichiatriche potenzialmente gravi. I sintomi tipicamente emergono entro pochi giorni o settimane dall'inizio del trattamento. La maggior parte delle reazioni scompare dopo la riduzione o sospensione della dose, anche se può essere necessario un trattamento specifico. Sono stati segnalati effetti psicologici alla sospensione dei corticosteroidi; la frequenza non è nota. I pazienti o chi li assiste devono essere incoraggiati a rivolgersi al medico se il paziente sviluppa sintomi psicologici, soprattutto se si sospettano depressione o ideazione suicidaria. I pazienti o chi li assiste devono prestare attenzione a possibili disturbi psichiatrici che possono verificarsi durante o immediatamente dopo la riduzione/sospensione della dose di steroidi sistemici.

### **Effetti sul sistema nervoso**

I corticosteroidi devono essere usati con cautela nei pazienti con disturbi convulsivi.

I corticosteroidi devono essere usati con cautela nei pazienti con miastenia gravis (vedere la parte relativa alla miopatia nella sezione Effetti muscolo-scheletrici).

Sebbene sia emerso da studi clinici controllati che i corticosteroidi sono in grado di accelerare la risoluzione delle esacerbazioni acute della sclerosi multipla, non è però risultato che influiscano sulla risposta finale o sulla evoluzione naturale della malattia.

Questi studi mostrano che sono necessarie dosi relativamente elevate di corticosteroidi perchè si raggiunga un effetto significativo (vedere paragrafo 4.2).

Sono stati riportati casi di convulsioni conseguenti ad un trattamento combinato di ciclosporine con alte dosi di metilprednisolone.

Sono stati segnalati casi di lipomatosi epidurale in pazienti che assumevano corticosteroidi, in genere ad alte dosi e per periodi prolungati.

### **Effetti oculari**

L'impiego prolungato di corticosteroidi può causare cataratte posteriori subcapsulari e cataratte nucleari (in particolare nei bambini), esoftalmo o un aumento della pressione intraoculare, che può provocare un glaucoma con possibile danno ai nervi ottici e può favorire l'instaurarsi di infezioni secondarie oculari dovute a funghi o virus.

I corticosteroidi vanno usati con cautela in pazienti con herpes simplex oculare per la possibilità di causare una perforazione corneale.

### **Disturbi visivi**

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio ad un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono

includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici. La corioretinopatia sierosa centrale può causare distacco della retina.

#### **Effetti cardiaci**

Gli effetti avversi dei glucocorticoidi sul sistema cardiovascolare, come la dislipidemia e l'ipertensione, in caso di cicli prolungati o dosaggi elevati, possono predisporre i pazienti trattati con fattori esistenti di rischio cardiovascolare ad un aumento di tali effetti cardiovascolari. Di conseguenza, i corticosteroidi devono essere impiegati con giudizio in tali pazienti ed è necessario prestare attenzione alla variazione del rischio ed eseguire un ulteriore monitoraggio cardiaco se necessario.

I corticosteroidi sistemici devono essere usati con cautela, e solo se strettamente necessario, in casi di insufficienza cardiaca congestizia.

#### **Effetti sul sistema vascolare**

Con l'utilizzo di corticosteroidi sono stati riportati casi di trombosi inclusa tromboembolia venosa. Di conseguenza, i corticosteroidi devono essere usati con cautela nei pazienti che soffrono o che possono essere predisposti a disturbi tromboembolici.

I corticosteroidi devono essere usati con cautela nei pazienti con ipertensione.

#### **Effetti gastrointestinali**

Dosi elevate di corticosteroidi possono provocare pancreatite acuta.

Non vi è un accordo universale sulla questione se i corticosteroidi siano di per sé responsabili delle ulcere peptiche riscontrate durante la terapia; tuttavia, la terapia con glucocorticoidi può mascherare i sintomi di ulcera peptica e, di conseguenza, perforazione o emorragia possono verificarsi senza dolore significativo.

La terapia con glucocorticoidi può mascherare peritonite o altri segni o sintomi associati a patologie gastrointestinali come perforazione, ostruzione o pancreatite.

In associazione con i FANS, il rischio di sviluppare ulcere gastrointestinali aumenta.

Gli steroidi devono essere usati con cautela in caso di colite ulcerosa aspecifica, se vi è il rischio di perforazione, ascessi o di altra infezione piogenica.

Quando gli steroidi sono usati come terapia diretta o in associazione è necessario prestare attenzione anche in presenza di diverticolite, anastomosi intestinali recenti, ulcera peptica latente o attiva.

#### **Effetti sul sistema epatobiliare**

Il metilprednisolone somministrato per via endovenosa ciclica pulsata (in genere alla dose iniziale  $\geq 1$  g/giorno) può provocare lesione epatica indotta da farmaco, compresi epatite acuta o aumento degli enzimi epatici. Sono stati segnalati rari casi di epatotossicità. Il tempo di insorgenza può essere di diverse settimane o maggiore. Sono state segnalate patologie epatobiliari nelle quali, nella maggior parte dei casi, è stata osservata la risoluzione degli eventi avversi dopo la sospensione del trattamento. Di conseguenza, è necessario un monitoraggio adeguato.

#### **Effetti muscolo-scheletrici**

Una miopatia acuta è stata riportata con l'uso di alte dosi di corticosteroidi; questa si verifica con maggiore frequenza in pazienti con disturbi della trasmissione neuromuscolare (ad esempio, miastenia gravis), o in pazienti che ricevono una terapia concomitante con anticolinergici, come ad esempio bloccanti neuromuscolari (p. es., pancuronio) (vedere Effetti sul sistema nervoso). Questa miopatia acuta è generalizzata, può coinvolgere i muscoli

oculari e respiratori e può provocare tetraparesi. Possono verificarsi aumenti della creatinichinasi. Per un miglioramento clinico o il recupero dopo la sospensione dei corticosteroidi possono essere necessari da settimane ad anni.

L'osteoporosi è un effetto avverso comune ma raramente riconosciuto, associato ad un uso a lungo termine di alte dosi di glucocorticoidi.

#### **Patologie renali e delle vie urinarie**

Si richiede cautela in pazienti con sclerosi sistemica, poiché è stata osservata una maggiore incidenza di crisi renale da sclerodermia con l'utilizzo di corticosteroidi, incluso il metilprednisolone.

I corticosteroidi devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza renale.

#### **Esami diagnostici**

La terapia prolungata e dosi elevate di corticosteroidi possono indurre aumento della pressione arteriosa, alterazioni del bilancio idro-elettrolitico ed aumentata escrezione di potassio. Questi effetti si verificano con minore probabilità con i derivati sintetici, tranne quando utilizzati in grandi dosi. Possono essere necessarie restrizioni dietetiche del sodio ed integrazione di potassio. Tutti i corticosteroidi aumentano l'escrezione di calcio.

#### **Lesioni, avvelenamento e complicazioni da procedura**

I corticosteroidi sistemici non sono indicati per, e quindi non devono essere usati per, il trattamento di lesioni cerebrali traumatiche. Uno studio multicentrico ha rivelato un aumento della mortalità a 2 settimane e a 6 mesi dopo la lesione nei pazienti trattati con metilprednisolone sodio succinato rispetto al placebo. Non è stata stabilita una relazione causale con il trattamento con metilprednisolone sodio succinato.

#### **Altro**

Poiché le complicazioni dovute al trattamento con glucocorticoidi sono correlate alla dose e alla durata della terapia, per ogni singolo paziente deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio in relazione al dosaggio, alla durata della terapia e allo schema posologico (terapia giornaliera o terapia a giorni alterni) che dovrà essere utilizzato.

Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi (vedere paragrafo 4.5).

Aspirina e agenti anti-infiammatori non steroidei devono essere usati con cautela in associazione ai corticosteroidi. L'acido acetilsalicilico deve essere usato con cautela in corso di terapia corticosteroidica nei pazienti con ipoprotrombinemia.

Una crisi da feocromocitoma, che può essere fatale, è stata riportata dopo somministrazione di corticosteroidi sistemici. In pazienti con feocromocitoma sospetto o identificato, i corticosteroidi devono essere somministrati solo dopo un'appropriata valutazione del rapporto rischio/beneficio.

#### **Uso nei bambini**

Particolare attenzione deve essere riservata allo sviluppo corporeo di neonati e bambini sottoposti a prolungata terapia a base di corticosteroidi. La crescita può essere soppressa in

bambini trattati con glucocorticoidi con una terapia giornaliera divisa a lungo termine. L'uso di tale regime deve essere limitato alle indicazioni più gravi.

Neonati e bambini sottoposti a terapia prolungata con corticosteroidi sono particolarmente a rischio di un aumento della pressione intracranica. Alte dosi di corticosteroidi possono generare pancreatite nei bambini.

#### **Uso negli anziani**

Si raccomanda cautela con trattamenti prolungati con corticosteroidi negli anziani a causa di un potenziale aumento del rischio di osteoporosi, così come di un aumento del rischio di ritenzione idrica, con possibile conseguente ipertensione.

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

DEPO MEDROL contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio (per dose) cioè è praticamente “senza sodio”.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il metilprednisolone è un substrato dell'enzima citocromo P450 (CYP) ed è principalmente metabolizzato dall'enzima CYP3A. CYP3A4 è l'enzima dominante della sottofamiglia CYP più abbondante nel fegato degli esseri umani adulti. Catalizza la 6 $\beta$ -idrossilazione di steroidi, la fase metabolica di Fase I essenziale per i corticosteroidi sia endogeni sia sintetici. Anche molti altri composti sono substrati di CYP3A4, alcuni dei quali (così come altri farmaci) hanno dimostrato di alterare il metabolismo glucocorticoide per induzione (up-regulation) o inibizione dell'enzima CYP3A4 (**Tabella 2**).

Le interazioni farmacologiche di DEPO MEDROL sono quelle dei corticosteroidi.

Tuttavia, a causa delle particolari modalità di assorbimento di DEPO MEDROL, le manifestazioni cliniche di tali interazioni possono essere alterate.

I corticosteroidi interagiscono principalmente con: rifampicina, fenitoina, barbiturici (diminuito effetto corticosteroidico); estrogeni, ketoconazolo, troleandomicina, eritromicina (aumentato effetto corticosteroidico); salicilati (diminuito effetto dei salicilati); acido etacrinico, tiazidici, furosemide (aumentata perdita di potassio); acido etacrinico, indometacina, acido acetilsalicilico, FANS (aumentato rischio di ulcerazione gastrica); ciclofosfamide (diminuito effetto della ciclofosfamide); amfotericina (ipopotassiemia); antidiabetici (diminuzione del controllo della glicemia).

**INIBITORI del CYP3A4** - I medicinali che inibiscono l'attività di CYP3A4 generalmente diminuiscono la clearance epatica e aumentano la concentrazione plasmatica di medicinali substrato del CYP3A4, come il metilprednisolone. In presenza di un inibitore di CYP3A4, la dose di metilprednisolone potrebbe dover essere titolata per evitare tossicità steroidea (**Tabella 2**).

**INDUTTORI del CYP3A4** - I medicinali che inducono l'attività del CYP3A4 generalmente aumentano la clearance epatica, con conseguente diminuzione delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono substrati di CYP3A4. La somministrazione congiunta può richiedere un incremento del dosaggio di metilprednisolone per ottenere il risultato desiderato (**Tabella 2**).

**SUBSTRATI del CYP3A4** - In presenza di un altro substrato di CYP3A4, si possono manifestare effetti sulla clearance epatica del metilprednisolone, con conseguenti aggiustamenti del dosaggio necessari. È possibile che gli eventi avversi associati all'uso del singolo farmaco da solo possano verificarsi con maggiore probabilità in caso di somministrazione congiunta (**Tabella 2**).

**EFFETTI NON MEDIATI DA CYP3A4** - Altre interazioni ed effetti che si verificano con il metilprednisolone sono descritti nella Tabella 2 di seguito.

**Tabella 2. Interazioni/effetti importanti di medicinali o sostanze con il metilprednisolone**

<b>Classe o tipo di farmaco -FARMACO o SOSTANZA</b>	<b>Interazione o effetto</b>
Antibatterico - ISONIAZIDE	INIBITORE DEL CYP3A4. Vi è anche un potenziale effetto del metilprednisolone di incremento del tasso di acetilazione e della clearance dell'isoniazide.
Antibiotici, antitubercolari - RIFAMPICINA	INDUTTORE DEL CYP3A4
Anticoagulanti (orali)	L'effetto del metilprednisolone sugli anticoagulanti orali è variabile. Ci sono segnalazioni di effetti potenziati e diminuiti degli anticoagulanti se somministrati in concomitanza con i corticosteroidi. Pertanto, gli indici di coagulazione devono essere monitorati per mantenere gli effetti anticoagulanti desiderati.
Anticonvulsivante - CARBAMAZEPINA	INDUTTORE (e SUBSTRATO) DEL CYP3A4
Anticonvulsivanti - FENOBARBITAL - FENITOINA	INDUTTORI DEL CYP3A4
Anticolinergici - BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI	I corticosteroidi possono influenzare l'effetto degli anticolinergici. 1) Una miopatia acuta è stata riportata con l'uso concomitante di alte dosi di corticosteroidi e anticolinergici, come ad esempio bloccanti neuromuscolari. (Vedere paragrafo 4.4 Effetti muscolo-scheletrici, per ulteriori informazioni.) 2) Nei pazienti trattati con corticosteroidi, è stato riportato un antagonismo degli effetti dei bloccanti neuromuscolari di pancuronio e vecuronio. Questa interazione può essere prevista con tutti i bloccanti neuromuscolari competitivi.
Anticolinesterasi	Gli steroidi possono ridurre gli effetti delle anticolinesterasi nella miastenia grave.
Antidiabetici	Poiché i corticosteroidi possono aumentare le concentrazioni di glucosio nel sangue, potrebbero essere necessari aggiustamenti del dosaggio di farmaci antidiabetici.
Antiemetici - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INIBITORI (e SUBSTRATI) DEL CYP3A4
Antifungini - ITRACONAZOLO - KETOCONAZOLO	INIBITORE (e SUBSTRATO) DEL CYP3A4

<b>Classe o tipo di farmaco -FARMACO o SOSTANZA</b>	<b>Interazione o effetto</b>
Antivirali - INIBITORI DELLE PROTEASI DELL'HIV	INIBITORE (e SUBSTRATO) del CYP3A4. 1) Gli inibitori della proteasi, quali indinavir e ritonavir, possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di corticosteroidi. 2) I corticosteroidi possono indurre il metabolismo degli inibitori della proteasi dell'HIV con una conseguente riduzione delle concentrazioni plasmatiche.
Promotori farmacocinetici - COBICISTAT	Inibitore del CYP3A4
Inibitori dell'aromatasi - AMINOGLUTETIMIDE	La soppressione surrenalica indotta da aminoglutetimide può aggravare le alterazioni endocrine causate da un trattamento prolungato con glucocorticoidi.
Calcio-antagonisti - DILTIAZEM	INIBITORE (e SUBSTRATO) DEL CYP3A4
Contraccettivi (orali) - ETINILESTRADIOLO/ NORETINDRONE	INIBITORE (e SUBSTRATO) DEL CYP3A4
- SUCCO DI POMPELMO	INIBITORE DEL CYP3A4.
Immunosoppressori - CICLOSPORINA	INIBITORE (e SUBSTRATO) DEL CYP3A4 1) Con l'uso concomitante di ciclosporina e metilprednisolone, avviene l'inibizione reciproca del metabolismo, che può aumentare le concentrazioni plasmatiche di uno o di entrambi i farmaci. Pertanto, è possibile che gli eventi avversi associati all'uso del singolo farmaco da solo possano verificarsi con maggiore probabilità in caso di somministrazione congiunta. 2) Con l'uso concomitante di metilprednisolone e ciclosporina, sono state riportate convulsioni.
Immunosoppressori - CICLOFOSFAMIDE - TACROLIMUS	SUBSTRATO del CYP3A4
Antibatterici macrolidi - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	INIBITORE (e SUBSTRATO) DEL CYP3A4
Antibatterici macrolidi - TROLEANDOMICINA	INIBITORE del CYP3A4
FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei) - Alte dosi di ASPIRINA (acido acetilsalicilico)	1) Vi può essere una maggiore incidenza di sanguinamento e ulcerazione gastrointestinale quando i corticosteroidi vengono somministrati con FANS. 2) Il metilprednisolone può aumentare la clearance di aspirina in alte

Classe o tipo di farmaco -FARMACO o SOSTANZA	Interazione o effetto
	dosi, con la conseguenza di una possibile riduzione dei livelli sierici di salicilato. La sospensione del trattamento con metilprednisolone può comportare un innalzamento dei livelli sierici di salicilato e di conseguenza un maggior rischio di tossicità da salicilato.
Agenti riduttori di potassio	Quando i corticosteroidi vengono somministrati in concomitanza con agenti riduttori di potassio (p. es., diuretici), i pazienti devono essere strettamente monitorati per escludere lo sviluppo di ipopotassiemia. Vi è anche un aumento del rischio di ipopotassiemia con l'uso concomitante di corticosteroidi con amfotericina B, xantine o beta2 agonisti.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Fertilità

I corticosteroidi hanno mostrato di ridurre la fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

##### Gravidanza

Alcuni studi condotti nell'animale da laboratorio hanno evidenziato che i corticosteroidi somministrati alle madri ad alte dosi, possono indurre malformazioni fetali (vedere paragrafo 5.3).

Dal momento che non sono stati eseguiti studi adeguati sulla riproduzione umana con l'uso di metilprednisolone, questo medicinale deve essere somministrato durante la gravidanza solo se strettamente necessario, alla dose più bassa e dopo un'accurata valutazione dei benefici rispetto al rischio potenziale per la madre ed il feto. I corticosteroidi attraversano facilmente la placenta, pertanto i neonati da madri che hanno ricevuto dosi consistenti di farmaco durante la gravidanza, devono essere accuratamente osservati e valutati per manifestazioni di insufficienza surrenale, anche se l'insufficienza surrenalica neonatale sembra essere rara nei neonati che sono stati esposti in utero ai corticosteroidi. Uno studio retrospettivo ha rilevato un aumento dell'incidenza del basso peso alla nascita nei neonati nati da madri in trattamento con corticosteroidi.

Casi di cataratte sono stati osservati in neonati nati da madri trattate con corticosteroidi a lungo termine durante la gravidanza.

Non sono noti gli effetti dei corticosteroidi sul travaglio da parto.

##### Allattamento

I corticosteroidi sono escreti nel latte, pertanto l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento.

I corticosteroidi distribuiti nel latte materno possono inibire la crescita e interferire con la produzione endogena di glucocorticoidi nei lattanti. Dal momento che non sono stati eseguiti studi adeguati sulla riproduzione sugli esseri umani con glucocorticoidi, questi farmaci devono essere somministrati alle madri che allattano solo se i benefici della terapia sono giudicati superiori ai rischi potenziali per il neonato.

**Nelle donne in stato di gravidanza e nelle donne che allattano al seno il medicinale va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.**

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'effetto dei corticosteroidi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari non è stato valutato in maniera sistematica. Dopo il trattamento con corticosteroidi, possono verificarsi effetti indesiderati quali capogiri, vertigini, disturbi visivi e affaticamento. Se interessati, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con metilprednisolone sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 3. Reazioni avverse**

Classe dell'organo	Frequenza	Reazioni avverse
<b>Infezioni e infestazioni</b>	<i>Non nota</i>	Infezione opportunistica, infezione; peritonite <sup>#</sup> , infezione in sede di iniezione.
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	<i>Non nota</i>	Leucocitosi
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	<i>Non nota</i>	Ipersensibilità al farmaco, reazione anafilattica, reazione anafilattoide
<b>Patologie endocrine</b>	<i>Non nota</i>	Cushingoide, ipopituitarismo, sindrome da sospensione di steroidi.
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	<i>Non nota</i>	Acidosi metabolica, ritenzione di sodio, ritenzione di liquidi, alcalosi ipokaliemica, dislipidemia, tolleranza al glucosio compromessa; fabbisogno insulinico aumentato (o agenti ipoglicemizzanti orali nei diabetici)*, lipomatosi, appetito aumentato (che può provocare aumento di peso).
<b>Disturbi psichiatrici</b>	<i>Non nota</i>	Disturbo affettivo (tra cui umore depresso, umore euforico, labilità affettiva, dipendenza da farmaci*, ideazione suicidaria), disturbo psicotico (compresi mania, delirio, allucinazioni e schizofrenia); disturbo mentale; cambiamento di personalità; stato confusionale; ansia; sbalzi d'umore; comportamento anormale; insonnia, irritabilità. I seguenti eventi sono risultati più comuni nei bambini: sbalzi d'umore, comportamento anomalo.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	<i>Non nota</i>	Lipomatosi epidurale, aumento della pressione intracranica (con papilledema [ipertensione endocranica benigna]); convulsioni; amnesia; disturbi cognitivi; capogiri, cefalea.
<b>Patologie dell'occhio</b>	<i>Non nota</i>	Corioretinopatia, cecità <sup>†</sup> , cataratta, glaucoma, esoftalmo, visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4.).

Classe dell'organo	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>Non nota</i>	Vertigini
Patologie cardiache	<i>Non nota</i>	Insufficienza cardiaca congestizia (in pazienti sensibili).
Patologie vascolari	<i>Non nota</i>	Eventi trombotici, ipertensione, ipotensione.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non nota</i>	Embolia polmonare, singhiozzo.
Patologie gastrointestinali	<i>Non nota</i>	Ulcera peptica (con possibile perforazione dell'ulcera peptica ed emorragia dell'ulcera peptica); perforazione intestinale; emorragia gastrica; pancreatite; esofagiti ulcerative; esofagiti; distensione addominale; dolore addominale; diarrea; dispepsia; nausea.
Patologie epatobiliari	<i>Non nota</i>	Epatite, aumento degli enzimi epatici (alanina aminotransferasi aumentata; aspartato aminotransferasi aumentata)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Non nota</i>	Angioedema; irsutismo; petecchie; ecchimosi; atrofia cutanea o sottocutanea; eritema; iperidrosi; strie della cute; eruzioni cutanee; prurito; orticaria; acne; iperpigmentazione della cute; ipopigmentazione della cute; assottigliamento e fragilità della cute.
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	<i>Non nota</i>	Debolezza muscolare; mialgia; miopatia; atrofia muscolare; osteoporosi; osteonecrosi; frattura patologica; artropatia neuropatica; artralgia; ritardo di crescita.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<i>Non nota</i>	Mestruazioni irregolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Non nota</i>	Ascesso sterile; difficoltà di cicatrizzazione; edema periferico; affaticamento; malessere; reazione al sito di iniezione.
Esami diagnostici	<i>Non nota</i>	Pressione intraoculare aumentata; tolleranza ai carboidrati ridotta; riduzione del potassio nel sangue; calcio urinario aumentato; fosfatasi alcalina ematica aumentata; urea ematica aumentata; soppressione delle reazioni ai test cutanei*.
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	<i>Non nota</i>	Frattura vertebrale da compressione, rottura dei tendini (in particolare del tendine di Achille).

\* non un termine MedDRA preferito

† rari casi di cecità associati alla terapia intralesionale intorno al viso e alla testa

# la peritonite può essere il segno o sintomo primario della presenza di una patologia gastrointestinale come perforazione, ostruzione o pancreatite (vedere paragrafo 4.4).

#### **EFFETTI INDESIDERATI OSSERVATI CON VIE DI**

## **SOMMINISTRAZIONE CONTROINDICATE**

### **- Via intratecale/epidurale**

Aracnoidite, disfunzioni gastrointestinali/vescicali, cefalea, meningite, paraparesi, paraplegia, attacchi epilettici, disturbi sensoriali.

## **EFFETTI INDESIDERATI OSSERVATI CON VIE DI SOMMINISTRAZIONE NON RACCOMANDATE**

### **- Via intranasale**

Alterazioni temporanee/permanenti del visus compresa la cecità, reazioni allergiche, rinite

### **- Via oftalmica**

Alterazioni temporanee/permanenti del visus compresa la cecità, aumento della pressione intraoculare, infiammazioni oculari e perioculari comprese reazioni allergiche, infezioni, residui o escare al sito di iniezione

### **- Altri siti di iniezione (scalpo, tonsille palatine, gangli sfenopalatini)**

Cecità.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Segnalazioni di tossicità acuta e/o morte in seguito a sovradosaggio di corticosteroidi sono rare. In caso di sovradosaggio, non sono disponibili antidoti specifici; il trattamento è sintomatico e di supporto.

Il metilprednisolone è dializzabile.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi sistemici, glicocorticoidi, codice ATC: H02AB04

DEPO MEDROL contiene un glicocorticoide sintetico, il metilprednisolone acetato, derivato 6-metilico del prednisolone.

Il metilprednisolone è un potente anti-infiammatorio steroideo. Ha una maggiore potenza anti-infiammatoria rispetto al prednisolone e una minore tendenza rispetto al prednisolone di indurre ritenzione di sodio e acqua. I glucocorticoidi naturali (idrocortisone e cortisone), vengono utilizzati come terapia sostitutiva negli stati di insufficienza corticosurrenale. I loro analoghi sintetici vengono principalmente impiegati in molte affezioni per la loro potente azione anti-infiammatoria. I glucocorticoidi inducono importanti e vari effetti metabolici ed inoltre modificano le risposte immunitarie a diversi stimoli.

Uno studio clinico condotto in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo (studio CRASH; Lancet 2005. 365: 1957-59) è stato condotto per valutare il rischio di morte in

seguito alla somministrazione di metilprednisolone in soggetti con danno di natura traumatica alla testa. Nello studio sono stati arruolati più di 10000 pazienti che sono stati sottoposti a trattamento con metilprednisolone (dose di carico: 2g/100ml; dose di mantenimento: 0,4g/20ml) o con placebo. I risultati dello studio non hanno evidenziato differenze tra i due bracci di trattamento in termini di efficacia, mentre in termini di sicurezza il trattamento con metilprednisolone ha dimostrato un maggiore rischio di mortalità rispetto al trattamento con placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione IM di 40 mg di metilprednisolone acetato è stato osservato entro  $7,25 \pm 1,04$  ore un picco plasmatico medio di  $14,8 \pm 8,6$  ng/ml. Le concentrazioni plasmatiche erano determinabili fino a 11-17 giorni. L'area media sotto la curva (AUC) era di  $1354,2 \pm 424,1$  ng/mL x ore (Giorno 1-21). Dopo somministrazione intra-articolare, l'assorbimento di DEPO MEDROL nell'articolazione è sensibilmente inferiore rispetto alla via di somministrazione IM ed avviene entro alcuni giorni.

È stato osservato un picco di concentrazione di 178,9 nmol/l dopo 2-12 ore dalla somministrazione intra-articolare di 40 mg di DEPO MEDROL.

### Distribuzione

Il metilprednisolone è ampiamente distribuito nei tessuti, attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica e la placenta ed è escreto nel latte materno. Il volume di distribuzione apparente è di circa 1,4 l/kg. Il legame alle proteine plasmatiche del metilprednisolone nell'uomo è circa il 77%.

### Biotrasformazione

Il metilprednisolone acetato è idrolizzato dalle colinesterasi sieriche ed è metabolizzato e inattivato principalmente a livello epatico. I maggiori metaboliti inattivi sono il 20 alfa-idrossi-metilprednisolone, il 20 beta-idrossi-metilprednisolone e il 20 beta-idrossi-6-alfa-metilprednisolone. Il metabolismo nel fegato avviene principalmente attraverso il CYP3A4 (per una lista delle interazioni mediate dal metabolismo del CYP3A4 vedere paragrafo 4.5).

Il metilprednisolone, come molti substrati del CYP3A4, può anche essere un substrato per la glicoproteina p della famiglia dei trasportatori a cassetta leganti l'ATP (ABC - ATP Binding Cassette), influenzando la distribuzione nei tessuti e le interazioni con altri medicinali.

### Eliminazione

L'emivita media di eliminazione per il metilprednisolone totale è nell'intervallo di 1,8 - 5,2 ore. La clearance totale è circa 5 - 6 ml/min/kg.

La clearance di metilprednisolone è alterata dalla somministrazione concomitante di troleandomicina, eritromicina, rifampicina, anticonvulsivanti e teofillina. L'escrezione avviene attraverso l'emuntorio renale e la bile.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e di tossicità a dosi ripetute, non sono stati identificati pericoli inattesi. Le tossicità viste negli studi a dosi ripetute sono quelle attese anche con l'esposizione continua a steroidi surrenalici esogeni.

*Carcinogenesi:*

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con metilprednisolone sui roditori. Risultati variabili sono stati ottenuti con altri glucocorticoidi testati per cancerogenicità nei topi e nei ratti. Tuttavia, dati pubblicati indicano che nei ratti maschi la somministrazione per via orale nell'acqua da bere di numerosi glucocorticoidi correlati, compresi budesonide, prednisolone e triamcinolone acetone, può aumentare l'incidenza di adenomi e carcinomi epatocellulari. Questi effetti cancerogeni si sono verificati a dosi più basse rispetto alle dosi cliniche abituali espresse in mg/m<sup>2</sup>.

#### *Mutagenesi:*

Non sono stati effettuati studi di genotossicità con metilprednisolone. Tuttavia, il metilprednisolone sulfonato, che ha una struttura simile al metilprednisolone, non ha avuto effetti mutagenici con e senza attivazione metabolica nella *Salmonella typhimurium* a concentrazioni da 250 a 2.000 µg/piastra o in un test di mutazione genica su cellule di mammifero utilizzando cellule ovariche di criceto cinese a concentrazioni da 2.000 a 10.000 µg/mL. Il metilprednisolone sulfonato non ha indotto sintesi del DNA inattese negli epatociti primari di ratto da 5 a 1.000 µg/mL. Inoltre, una revisione dei dati pubblicati indica che il prednisolone farnesilato (PNF), che ha una struttura simile al metilprednisolone, non ha avuto effetti mutagenici con e senza attivazione metabolica nei ceppi di *Salmonella typhimurium* ed *Escherichia coli* a concentrazioni da 312 a 5.000 µg/piastra. Tuttavia, in una linea cellulare di fibroblasti di criceto cinese, il PNF ha prodotto un lieve aumento dell'incidenza di aberrazioni cromosomiche strutturali con attivazione metabolica alla concentrazione massima testata di 1.500 µg/mL.

#### *Tossicità riproduttiva:*

I corticosteroidi hanno mostrato di ridurre la fertilità se somministrati ai ratti. Ratti maschi a cui è stato somministrato corticosterone alle dosi di 0, 10 e 25 mg/kg/die tramite iniezione sottocutanea una volta al giorno per 6 settimane sono stati accoppiati a femmine non trattate. La dose massima è stata ridotta a 20 mg/kg/die dopo il Giorno 15. È stata osservata una ridotta secrezione gelatinosa, probabilmente dovuta alla diminuzione del peso delle ghiandole accessorie. Il numero di impianti e feti vivi era ridotto.

#### *Teratogenesi:*

I corticosteroidi hanno dimostrato di essere teratogeni in molte specie animali quando somministrati a dosi equivalenti alla dose umana. Negli studi sulla riproduzione animale è stato osservato che i glucocorticoidi come il metilprednisolone aumentano l'incidenza di malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche, difetti cardiovascolari, idrocefalo, encefalocele, anomalie del sistema nervoso centrale), letalità embrio-fetale (ad es. aumento dei riassorbimenti) e ritardo di crescita fetale (vedere paragrafo 4.6).

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Macrogol 3350; **sodio** cloruro; miristil gamma picolinio cloruro; **sodio** idrossido; acido cloridrico; acqua per preparazioni iniettabili q.b.

## **6.2 Incompatibilità**

Il metilprednisolone acetato è incompatibile in soluzione con diversi farmaci. La compatibilità infatti dipende da vari fattori quali, ad esempio, la concentrazione dei farmaci, il pH della soluzione e la temperatura. Pertanto è consigliabile non diluire e non mescolare DEPO MEDROL con altre soluzioni.

## **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

- Flaconcino di vetro neutro chiuso da un tappo di gomma.
- DEPO MEDROL 40 mg/ml, 1 flaconcino da 1 ml
- DEPO MEDROL 40 mg/ml, 3 flaconcini da 1 ml

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Prima di somministrare i preparati per uso parenterale deve essere ispezionato visivamente il contenuto per escludere la presenza di particelle o l'alterazione del colore.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l. - Via Isonzo, 71 - 04100 Latina

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- DEPO MEDROL 40 mg/ml,
- 1 flaconcino da 1 ml, AIC 017932017
  - 3 flaconcini da 1 ml, AIC 017932029

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

31 maggio 2005

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del