

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SOLU MEDROL 125 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
SOLU MEDROL 500 mg/8 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
SOLU MEDROL 1000 mg/16 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino di liofilizzato da contiene : <i>Principio attivo</i>	<u>2 ml</u>	<u>8 ml</u>	<u>16 ml</u>
Metilprednisolone sodio succinato equivalenti a metilprednisolone	165,72 mg 125 mg	662,88 mg 500 mg	1325,77 mg 1000 mg
Eccipienti con effetti noti: sodio bifosfato, sodio fosfato, alcool benzilico			

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

1. Disordini endocrini

Insufficienza adrenocorticale acuta (l'idrocortisone o il cortisone sono i farmaci di scelta: l'aggiunta di mineralcorticoidi può essere necessaria, soprattutto quando sono usati gli analoghi sintetici).

2. Malattie del collagene

Durante una riacutizzazione o come terapia di mantenimento in particolari casi di Lupus eritematosus sistemico.

3. Alterazioni dermatologiche

- Pemfigo
- Eritema multiforme grave (Sindrome di Stevens-Johnson)
- Dermatite esfoliativa

4. Stati allergici

Controllo di condizioni allergiche gravi o inabilitanti non rispondenti alla terapia tradizionale, in caso di:

- Asma bronchiale
- Dermatite da contatto
- Malattia da siero
- Reazioni di ipersensibilità ai farmaci
- Edema angioneurotico, orticaria, shock anafilattico (in aggiunta all'adrenalina)

5. Malattie gastrointestinali

Colite ulcerosa (terapia sistemica o come clistere ritentivo o a goccia per far superare al paziente una fase particolarmente critica della malattia), ileite segmentaria.

6. Stati edematosi

Per indurre la diuresi o la remissione della proteinuria nella sindrome nefrosica senza uremia o di tipo idiopatico o dovute a lupus eritematosus sistemico.

7. Sistema nervoso centrale

Edema cerebrale da tumore primario o metastatico e/o associato a terapia chirurgica o radiante, riacutizzazioni della sclerosi multipla, lesioni acute del midollo spinale. Il trattamento deve iniziare entro 8 ore dal verificarsi del trauma.

8. Afezioni neoplastiche

Trattamento palliativo di: leucemie e linfomi negli adulti, leucemia acuta dell'infanzia.
Terapia palliativa dei tumori in fase molto avanzata.

SOLU MEDROL può anche essere usato nelle seguenti condizioni:

a. Neurodermite generalizzata

b. Febbre reumatica acuta

c. Shock grave: emorragico, traumatico, chirurgico

Nei casi di shock grave, l'uso di SOLU MEDROL endovena può aiutare nel ripristino della situazione emodinamica. La terapia corticosteroidica non deve essere considerata come sostituzione dei metodi standard per combattere lo shock, ma esperienze recenti indicano che l'uso concomitante di dosi massive di corticosteroidi, insieme ad altre misure terapeutiche, può aumentare l'indice di sopravvivenza.

d. Ustioni esofagee

In caso di ustioni esofagee dovute ad ingestione di agenti caustici, la terapia corticosteroidica ha diminuito l'incidenza di aderenze e di morbidità. Per esplicare la loro azione i corticosteroidi devono essere somministrati entro 48 ore dalla avvenuta ustione. Uno steroide a rapida azione come SOLU MEDROL può essere somministrato insieme a fluidi e antibiotici, quale trattamento iniziale. Dopo esofagoscopia la somministrazione del farmaco può essere interrotta in pazienti che non presentano ustioni. Il trattamento di quei pazienti con danno esofageo devono continuare con metilprednisolone acetato iniettabile o compresse, se tollerato, più antibiotici e drenaggio.

e. Prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia antitumorale

f. Terapia adiuvante nelle gravi pneumopatie da *Pneumocystis jiroveci* in soggetti affetti da A.I.D.S.

La somministrazione deve essere effettuata entro 24 ore dall'inizio del trattamento antimicrobico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

USO INTRAMUSCOLARE ED ENDOVENOSO

Quando è richiesto un trattamento ad alte dosi, la dose raccomandata di SOLU MEDROL (metilprednisolone sodio succinato) è di 30 mg/kg, somministrata per via endovenosa in un intervallo di tempo di almeno 30 minuti. Questa dose può essere ripetuta ogni 4-6 ore per un periodo di 48 ore. La dose iniziale deve essere somministrata per via endovenosa nell'arco di più minuti. In generale, la terapia con corticosteroidi a dosi elevate deve essere continuata solo sino a che la condizione del paziente si sia stabilizzata; generalmente non oltre le 48-72 ore. Sebbene gli effetti collaterali associati alla terapia con corticoidi a dose elevata per breve termine siano rari, si può verificare un'ulcera peptica. Può essere indicata una terapia anti-acida profilattica.

Quando é richiesto un trattamento mediante la somministrazione di boli endovenosi di SOLU MEDROL per stati patologici in riacutizzazione e/o non più responsivi alla terapia standard, quali quelli sottoelencati, i dosaggi consigliati sono i seguenti:

Sclerosi multipla: 1 g/die e.v. per 3 giorni o per 5 giorni

Stati edematosi (glomerulonefrite, nefrite lupica): 30 mg/kg e.v. a giorni alterni o 1 g/die e.v. per 3, 5 o 7 giorni

Tali schemi possono essere ripetuti qualora non si fosse notato un miglioramento entro la settimana successiva alla fine del trattamento, o qualora le condizioni del paziente lo suggerissero.

Lesioni acute del midollo spinale:

Gli schemi posologici che seguono si riferiscono alla sola indicazione delle lesioni acute del midollo spinale.

Per i pazienti trattati entro 3 ore dal trauma:

somministrare 30 mg/kg di metilprednisolone sodio succinato in bolo venoso nell'arco di 15 minuti, seguito da un intervallo di 45 minuti e quindi da un'infusione di mantenimento di 5,4 mg/kg per ora durante le successive 23 ore.

Per i pazienti trattati tra le 3 e le 8 ore dal trauma:

somministrare 30 mg/kg di metilprednisolone sodio succinato in bolo venoso nell'arco di 15 minuti, seguito da un intervallo di 45 minuti e quindi da un'infusione di mantenimento di 5,4 mg/kg per ora durante le successive 47 ore.

Per la pompa d'infusione deve essere utilizzato un sito endovenoso distinto.

Il trattamento deve iniziare entro 8 ore dal verificarsi del trauma.

Terapia palliativa nel tumore in fase molto avanzata:

125 mg/die e.v. fino a 8 settimane hanno dimostrato di migliorare significativamente dolore, nausea/vomito, anoressia, astenia ed ansia.

Nella prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia antitumorale sono consigliati i seguenti schemi posologici:

nella chemioterapia da lieve a moderatamente emetizzante, somministrare:

125-250 mg di metilprednisolone sodio succinato da solo o associato ad una fenotiazina clorurata un'ora prima della chemioterapia, seguito da una seconda dose di metilprednisolone sodio succinato al momento della chemioterapia, e da una dose finale di metilprednisolone sodio succinato da somministrarsi prima che il paziente venga dimesso per garantire una copertura antiemetica prolungata dopo che il paziente ha lasciato l'ospedale

nella chemioterapia altamente emetizzante, somministrare:

250 mg di metilprednisolone sodio succinato + 1-2,5 mg di droperidolo o 1,5-2 mg/kg di metoclopramide un'ora prima della chemioterapia.

Una seconda dose di metilprednisolone sodio succinato somministrata al momento della chemioterapia.

Una dose finale di metilprednisolone sodio succinato da somministrarsi prima che il paziente venga dimesso per garantire una copertura antiemetica prolungata dopo che il paziente ha lasciato l'ospedale.

Terapia adiuvante della polmonite da Pneumocystis jiroveci grave nei pazienti con A.I.D.S.:

0,5 mg/kg ogni 6 ore per un periodo di 10 giorni.

La somministrazione deve avvenire entro 24 ore dall'inizio della terapia antimicrobica.

Nelle altre indicazioni la dose iniziale può variare da 10 a 40 mg di metilprednisolone a seconda della condizione clinica da trattare. Dosi più elevate possono essere richieste per il trattamento a breve termine di condizioni acute e gravi. La dose iniziale deve essere somministrata per via endovenosa nell'arco di più minuti. Le dosi successive possono essere somministrate per via endovenosa o intramuscolare ad intervalli determinati sulla base della risposta del paziente e delle sue condizioni cliniche. La terapia corticosteroidica è una terapia adiuvante e non sostitutiva della terapia convenzionale.

La dose può essere ridotta nei bambini sopra i tre anni di età, ma deve essere determinata soprattutto in funzione della gravità delle condizioni e della risposta del paziente, piuttosto che dalla sua età e dal suo peso. Essa non deve essere inferiore a 0,5 mg/kg/die. Il dosaggio deve essere diminuito gradualmente quando il farmaco è stato somministrato per più giorni. Qualora, durante il trattamento di una malattia cronica, fosse notato un periodo di remissione spontanea, il medicinale deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.4).

SOLU MEDROL può essere somministrato mediante iniezione endovenosa o intramuscolare o per fleboclisi. Per il trattamento iniziale di emergenza, la via di somministrazione preferita è quella endovenosa (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

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

SOLU MEDROL è inoltre controindicato:

- in pazienti con infezioni micotiche sistemiche.
- nell'utilizzo per somministrazione intratecale.
- nell'utilizzo per somministrazione per via epidurale
- in bambini prematuri, nei neonati e nei bambini sotto i tre anni di età (vedere paragrafo 4.4)

La somministrazione di vaccini vivi, vivi attenuati è controindicata in pazienti che ricevono dosi immunosoppressive di corticosteroidi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Dal momento che l'insorgenza di effetti indesiderati è in rapporto al dosaggio e alla durata del trattamento, è necessario valutare attentamente tali fattori in ogni singolo paziente. In corso di terapia si suggerisce di ridurre gradualmente la posologia allo scopo di trovare la più bassa dose di mantenimento.

Effetti immunosoppressivi/Aumentata suscettibilità alle infezioni

I corticosteroidi possono aumentare la suscettibilità alle infezioni, possono mascherare alcuni segni di infezione e durante il loro impiego si possono verificare infezioni intercorrenti; valutare l'opportunità di istituire un'adeguata terapia antibiotica.

Può verificarsi una diminuzione della resistenza e incapacità di localizzare l'infezione durante il trattamento con corticosteroidi. Infezioni causate da virus, batteri, funghi, protozoi e organismi elmintici in ogni parte del corpo possono essere associate all'uso dei corticosteroidi da soli o in associazione ad altri agenti immunosoppressori che hanno effetto sull'immunità cellulare, umorale e sulla funzione neutrofila. Queste infezioni possono essere lievi, ma anche gravi ed in alcuni casi fatali. All'aumentare delle dosi di corticosteroidi aumenta il tasso di incidenza delle infezioni.

Persone trattate con farmaci immunosoppressori sono più suscettibili alle infezioni rispetto ad individui sani. Varicella e morbillo, ad esempio, possono avere un decorso più serio o anche fatale in bambini non immuni o in adulti sottoposti a terapia con corticosteroidi.

La somministrazione di vaccini vivi o attenuati è controindicata in pazienti che ricevono dosi immunosoppressive di corticosteroidi. Diminuendo la risposta immunitaria, il metilprednisolone può aumentare gli effetti indesiderati dei vaccini viventi, fino ad arrivare allo sviluppo di malattie dovute alla

disseminazione virale. Vaccini morti o inattivi possono essere somministrati a pazienti che ricevono dosi immunosoppressive di corticosteroidi, sebbene la risposta a questi vaccini può essere diminuita. In pazienti che ricevono dosi non-immunosoppressive di corticosteroidi possono essere intraprese particolari procedure di immunizzazione. Durante il trattamento corticosteroidico i pazienti non devono essere vaccinati contro il vaiolo.

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

La somministrazione di corticosteroidi può ridurre o abolire la risposta ai test cutanei. L'impiego di SOLU MEDROL nella tubercolosi attiva va limitato a quei casi di malattia fulminante o disseminata in cui il corticosteroidico 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 sorveglianza in quanto si può verificare una riattivazione della malattia in particolare nei pazienti immunocompromessi nei quali deve essere valutata l'opportunità di una terapia antitubercolare. In questi pazienti deve inoltre essere considerata la possibilità di attivazione di altre infezioni latenti. Durante una terapia prolungata, deve essere istituita una copertura chemioprolattica.

Si sono verificati casi di sarcoma di Kaposi in pazienti trattati con corticosteroidi. L'interruzione del trattamento può portare a regressione della malattia.

Effetti sul sistema immunitario

Possono verificarsi reazioni allergiche. Poiché si sono avuti rari casi di reazioni cutanee e reazioni anafilattiche/anafilattoidi in pazienti sottoposti a terapia con corticosteroidi, devono essere prese le opportune precauzioni prima della somministrazione, particolarmente quando il paziente risulti alla anamnesi allergico ai medicinali.

Effetti sul sistema endocrino

Nei pazienti in terapia con corticosteroidi sottoposti a stress inusuale, 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 condurre a soppressione del sistema ipotalamo-pituitario-surrenalico (HPA) (insufficienza corticosurrenale secondaria). Il grado e la durata dell'insufficienza corticosurrenale secondaria è variabile nei pazienti e dipende dalla dose, frequenza, tempo di somministrazione e durata della terapia con glucocorticoidi. Questo effetto può essere minimizzato con una terapia a giorni alterni. Inoltre, l'interruzione brusca del trattamento con glucocorticoidi può portare all'insufficienza corticosurrenale acuta con un esito fatale. L'insufficienza corticosurrenale secondaria indotta dal farmaco può essere minimizzata mediante una riduzione graduale del dosaggio. Questo tipo di insufficienza relativa può persistere per mesi dopo l'interruzione della terapia; pertanto, se il paziente è oggetto a condizioni di stress durante questo periodo, si deve adottare una idonea terapia ormonale.

Una "sindrome da astinenza" da steroidi apparentemente non correlata a insufficienza corticosurrenalica, può verificarsi anche dopo l'interruzione improvvisa di glucocorticoidi. 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 si pensa siano dovuti al cambiamento repentino della concentrazione di glucocorticoidi, piuttosto che bassi livelli di corticosteroidi.

Dato che i glucocorticoidi possono causare o aggravare la sindrome di Cushing, la loro somministrazione deve essere evitata nei pazienti con la malattia di Cushing. Nei pazienti con ipotiroidismo, l'effetto dei corticosteroidi è aumentato.

Metabolismo e nutrizione

I corticosteroidi, incluso il metilprednisolone, possono aumentare i livelli di glucosio nel sangue, peggiorare un diabete preesistente e predisporre al diabete mellito i pazienti sottoposti a terapia prolungata con corticosteroidi.

Disturbi psichiatrici

I corticosteroidi possono provocare disturbi psichiatrici quali: euforia, insonnia, sbalzi d'umore, cambiamenti di personalità, depressione grave fino a evidenti manifestazioni psicotiche. Inoltre, una instabilità emotiva preesistente o tendenze psicotiche possono essere aggravate dai corticosteroidi che in tal caso vanno somministrati solo nei casi di effettiva necessità e sotto stretta sorveglianza.

Steroidi per uso sistemico possono causare reazioni avverse di tipo psichiatrico potenzialmente severe. I sintomi si manifestano tipicamente dopo pochi giorni o settimane dall'inizio del trattamento. La maggior parte delle reazioni regredisce con la diminuzione della dose o con l'interruzione del trattamento, sebbene possono essere necessari trattamenti specifici. Si sono manifestati effetti psicologici a seguito dell'interruzione della terapia con corticosteroidi, ma la frequenza di questi effetti non è nota.

Pazienti e familiari devono chiedere consiglio al medico se il paziente manifesta sintomi psicologici, specialmente se si sospetta depressione e idee suicide. Pazienti e familiari devono essere informati dei possibili disturbi psichiatrici che possono manifestarsi durante o immediatamente dopo la riduzione graduale della dose o dopo l'interruzione degli steroidi.

Effetti sul sistema nervoso

I corticosteroidi devono essere usati con cautela in pazienti con attacchi epilettici. I corticosteroidi devono essere usati con cautela in pazienti con miastenia grave (vedere anche quanto riportato nella sezione Apparato Muscoloscheletrico).

Sebbene alcune sperimentazioni cliniche controllate abbiano mostrato l'efficacia dei corticosteroidi nell'accelerare la risoluzione delle esacerbazioni acute della sclerosi multipla, non hanno evidenziato effetti dei corticosteroidi sull'esito finale o sul decorso naturale della malattia. Gli studi mostrano tuttavia la necessità di dosi relativamente elevate di corticosteroidi per dimostrare un effetto significativo.

Sono stati segnalati eventi medici gravi in associazione con le vie di somministrazione intratecale/epidurale (vedere paragrafo 4.8).

Sono stati segnalati casi di lipomatosi epidurale in pazienti trattati con corticosteroidi, in genere con l'uso a lungo termine a dosi elevate.

Effetti oculari

Inoltre questi farmaci vanno usati con estrema cautela in pazienti con herpes simplex oculare a causa di una possibile perforazione corneale.

L'uso prolungato dei corticosteroidi può produrre cataratta subcapsulare posteriore e cataratta nucleare (in particolar modo nei bambini), esoftalmo, o aumento della pressione intraoculare, che può generare glaucoma con possibile danno al nervo ottico.

Nei pazienti trattati con glucocorticoidi possono stabilizzarsi infezioni fungine o virali secondarie dell'occhio.

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 sul sistema cardiovascolare

Se si utilizzano dosi elevate e cicli prolungati, gli eventi avversi da glucocorticoidi sul sistema cardiovascolare, come la dislipidemia e l'ipertensione, possono predisporre i pazienti con fattori di

rischio cardiovascolare già pre-esistenti a ulteriori effetti cardiovascolari. Di conseguenza, i corticosteroidi devono essere impiegati con giudizio in tali pazienti e l'attenzione deve essere rivolta alla modificazione del rischio e se necessario ad un ulteriore monitoraggio cardiaco. Basse dosi e una terapia a giorni alterni possono ridurre l'incidenza di complicanze durante la terapia con corticosteroidi. Esistono segnalazioni di aritmie cardiache e/o collassi circolatori e/o arresto cardiaco a seguito di somministrazioni rapide di dosi elevate (superiori a 500 mg) per via endovenosa di SOLU MEDROL. Queste reazioni sono apparse soprattutto in soggetti che avevano subito trapianti renali e pare siano dovute in qualche caso alla velocità di somministrazione, ad es. quando la dose viene somministrata in tempo inferiore ai 10 minuti.

L'uso di SOLU MEDROL in questa condizione patologica non é tra le indicazioni elencate, tuttavia i medici devono essere informati di questa evenienza.

E' stata riportata bradicardia durante o dopo la somministrazione di dosi elevate di metilprednisolone sodio succinato che può essere correlata alla velocità o alla durata dell'infusione.

Corticosteroidi sistemici devono essere usati con cautela nei casi di insufficienza cardiaca congestizia, solo se strettamente necessario.

Con l'utilizzo di corticosteroidi sono stati segnalati 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 sull'apparato gastrointestinale

Elevate dosi di corticosteroidi possono produrre pancreatite acuta.

Non c'è accordo comune sul fatto che i corticosteroidi siano direttamente responsabili delle ulcere peptiche manifestatesi durante la terapia; ad ogni modo, la terapia con glucocorticoidi può mascherare i sintomi dell'ulcera peptica così che si possono verificare emorragie e perforazioni 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 FANS, aumenta il rischio di sviluppare ulcere gastrointestinali.

Gli steroidi devono essere usati con cautela in caso di coliti ulcerose non specifiche se vi é pericolo di perforazione; ascessi o altra infezione piogena; diverticoliti; anastomosi intestinali recenti; ulcera peptica latente o attiva.

Effetti sull'apparato epatobiliare

Il metilprednisolone somministrato per via endovenosa ciclica pulsata (in genere alla dose iniziale ≥ 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. Nella maggior parte dei casi segnalati è stata osservata la risoluzione degli eventi avversi dopo la sospensione del trattamento. Di conseguenza, è necessario un monitoraggio adeguato.

Effetti sull'apparato muscolo-scheletrico

E' stata osservata miopatia acuta con l'uso di alte dosi di corticosteroidi, specialmente in pazienti con disturbi della trasmissione neuromuscolare (miastenia grave), o in pazienti che ricevono terapia concomitante con farmaci anticolinergici, quali bloccanti neuromuscolari (pancuronio). Questa miopatia è generalizzata e può coinvolgere muscoli dell'occhio e dell'apparato respiratorio causando tetraparesi. Può verificarsi aumento della creatin kinasi. Il miglioramento clinico o la guarigione, a seguito dell'interruzione dei corticosteroidi, può richiedere settimane o anni.

L'osteoporosi è un effetto indesiderato comune, ma non sempre riconosciuto, associato ad un uso prolungato di glucocorticoidi ad alte dosi.

Disturbi renali ed urinari

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 in pazienti con insufficienza renale.

Esami di laboratorio

Dosi medie o elevate di idrocortisone e cortisone possono causare aumento della pressione sanguigna, ritenzione di acqua e sali, e aumentata escrezione di potassio. Tali effetti sono meno probabili con l'uso dei derivati sintetici eccetto quando usati ad alte dosi. Potrebbero essere necessarie una dieta povera di sali e una integrazione di potassio. Tutti i corticosteroidi aumentano l'escrezione di calcio.

Traumatismo, 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 nelle 2 settimane o 6 mesi dopo l'infortunio, nei pazienti trattati con metilprednisolone sodio succinato rispetto al placebo. Non è stata stabilita una relazione causale con il trattamento con metilprednisolone sodio succinato.

Popolazione pediatrica

Questo medicinale non deve essere dato ai bambini prematuri o ai neonati. Particolare attenzione deve essere riservata allo sviluppo corporeo di bambini sottoposti a prolungata terapia a base di corticosteroidi.

Si può avere ritardo nella crescita nei bambini sottoposti a terapia giornaliera prolungata o terapia a giorni alterni con glucocorticoidi, e l'uso di un tale regime deve essere ristretto alle indicazioni più urgenti. La terapia a giorni alterni con glucocorticoidi generalmente evita o riduce al minimo questo effetto collaterale. Bambini in terapia prolungata con corticosteroidi sono particolarmente a rischio di aumento della pressione intracranica.

Alte dosi di corticosteroidi possono produrre pancreatite nei bambini.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

SOLU MEDROL contiene 9 mg/ml di alcool benzilico. Questo medicinale non deve essere dato ai bambini prematuri o ai neonati. Può causare reazioni tossiche e anafilattiche nei bambini fino a 3 anni di età.

I neonati prematuri ed i nati sottopeso, possono avere maggiore probabilità di sviluppare tossicità.

Il conservante alcol benzilico è stato associato a eventi avversi gravi e morte nei pazienti pediatrici inclusi i neonati caratterizzati da depressione del sistema nervoso centrale, acidosi metabolica, respirazione ansimante, insufficienza cardiovascolare, anomalie ematologiche "sindrome gasping". Sebbene dosi terapeutiche normali di questo prodotto solitamente trasportano quantità di alcool benzilico che sono sostanzialmente inferiori a quelle riportate in associazione con la "sindrome gasping", la quantità minima di alcool benzilico a cui si può verificare tossicità non è nota. Se dato in volumi elevati, in soggetti con insufficienza epatica o insufficienza renale, deve essere usato con cautela e preferibilmente per il trattamento a breve termine a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica). Usare solo se è strettamente necessario e se non vi sono altre possibili alternative.

SOLU MEDROL 125 mg/2 ml contengono meno di 1 mmol (23mg) di sodio per flaconcino, cioè è praticamente "senza sodio".

SOLU MEDROL 500 mg/ 8 ml contiene 2,43 mmol (o 55,89 mg) di sodio per flaconcino. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

SOLU MEDROL 1000 mg/16 ml contiene 4,85 mmol (o 111,55 mg) di sodio per flaconcino. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Uso negli anziani

Si raccomanda cautela con trattamento prolungato con corticosteroidi negli anziani a causa di un potenziale aumento del rischio di osteoporosi, oltre a un aumentato rischio di ritenzione di liquidi con conseguente possibile ipertensione.

Altro

Nei pazienti ipotiroidei o affetti da cirrosi epatica la risposta ai corticosteroidi può aumentare. Dal momento che le complicanze del trattamento con glucocorticoidi sono dipendenti dalla dose e dalla durata del trattamento, deve essere presa in ogni singolo caso una decisione sul rapporto rischio/beneficio per quanto riguarda dose e durata del trattamento e se la terapia debba essere giornaliera o intermittente.

Per controllare la condizione sotto trattamento, deve essere usata la dose più bassa possibile di corticosteroidi e, quando è possibile, la riduzione del dosaggio deve essere graduale.

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 farmaci anti-infiammatori non steroidei devono essere usati con cautela in associazione con corticosteroidi in pazienti affetti da 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metilprednisolone è un substrato dell'enzima del citocromo P450 (CYP) ed è principalmente metabolizzato dall'enzima CYP3A4. L'enzima CYP3A4 è l'enzima dominante della più abbondante sottofamiglia CYP nel fegato dell'uomo adulto. Questo catalizza la 6 β -idrossilazione degli steroidi, passaggio fondamentale nel metabolismo di fase I sia per i corticosteroidi di sintesi che per quelli endogeni. Molte altre sostanze sono substrati del CYP3A4, alcune delle quali (così come altri farmaci) hanno dimostrato di alterare il metabolismo dei glucocorticoidi per induzione (up-regolazione) o inibizione dell'enzima CYP3A4.

Inibitori del CYP3A4: i medicinali che inibiscono l'attività del CYP3A4 generalmente diminuiscono la clearance epatica e aumentano la concentrazione plasmatica dei medicinali substrato del CYP3A4, tra cui il metilprednisolone. In presenza di un inibitore del CYP3A4 può essere necessario titolare la dose di metilprednisolone per evitare tossicità da steroidi.

Induttori del CYP3A4: i medicinali che inducono l'attività del CYP3A4 generalmente aumentano la clearance epatica, generando una diminuzione della concentrazione plasmatica dei medicinali substrato del CYP3A4. La co-somministrazione può richiedere un aumento della dose di metilprednisolone per ottenere gli effetti attesi.

Substrati del CYP3A4: in presenza di un altro substrato del CYP3A4 la clearance epatica del metilprednisolone può essere alterata, con la conseguente necessità di aggiustamento della dose. E' possibile che gli effetti indesiderati associati all'uso della singola sostanza si verifichino maggiormente se i farmaci sono co-somministrati.

Effetti di mediazione non CYP3A4 dipendenti: altre interazioni o effetti che possono verificarsi con il metilprednisolone sono descritti nella tabella 1 riportata di seguito.

La tabella 1 fornisce una lista e la descrizione delle interazioni e degli effetti più comuni o clinicamente importanti che si possono verificare con il metilprednisolone.

Tabella 1. Effetti ed interazioni di medicinali e sostanze con il metilprednisolone

Categoria di farmaco Farmaco o sostanza	Effetto/interazione
Antibatterico - ISONIAZIDE	Inibitore del CYP3A4. Vi è anche un potenziale aumento dell'effetto del metilprednisolone sul tasso di acetilazione e la clearance di isoniazide.
Antibiotico, Antitubercolare - RIFAMPICINA	Induttore del CYP3A4
Anticoagulanti (orali)	L'effetto del metilprednisolone sugli anticoagulanti orali è variabile. Sono stati riportati casi in cui gli effetti degli anticoagulanti sono risultati aumentati o ridotti se somministrati contemporaneamente ai corticosteroidi. Pertanto l'indice di coagulazione deve essere monitorato per mantenere l'effetto anticoagulante atteso.
Anticonvulsivanti - CARBAMAZEPINA	Induttore (e substrato) del CYP3A4
Anticonvulsivanti - FENOBARBITAL - FENITOINA	Induttori del CYP3A4
Anticolinergici - BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI	I corticosteroidi possono influenzare l'effetto degli anticolinergici. 1) E' stata osservata una miopatia acuta in caso di somministrazione contemporanea di alte dosi di corticosteroidi e anticolinergici, quali i bloccanti neuromuscolari (vedere paragrafo 4.4). 2) E' stato riportato antagonismo degli effetti bloccanti neuromuscolari di pancuronio e vecuronio in pazienti che prendevano corticosteroidi. Questo tipo di interazione è possibile con tutti i bloccanti neuromuscolari di tipo competitivo.
Anticolinesterasici	Gli steroidi possono ridurre gli effetti degli anticolinesterasici nella miastenia grave.
Antidiabetici	Poiché i corticosteroidi possono aumentare le concentrazioni di glucosio nel sangue, può essere richiesta una modifica posologica dei farmaci antidiabetici.
Antiemetici - APREPITANT - FOSAPREPITANT	Inibitori (e substrati) del CYP3A4
Antifungini - ITRACONAZOLO - KETOCONAZOLO	Inibitori (e substrati) del CYP3A4
Antivirali - INIBITORI DELLE PROTEASI DELL'HIV	Inibitori (e substrati) del CYP3A4 1) Gli inibitori delle proteasi dell'HIV, quali l'indinavir e ritonavir, possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dei corticosteroidi. 2) I corticosteroidi possono indurre il metabolismo degli inibitori delle proteasi dell'HIV diminuendone le concentrazioni plasmatiche.
Promotori farmacocinetici - COBICISTAT	Inibitore del CYP3A4
Inibitori dell'aromatasi	L'aminoglutetimide provoca soppressione

- AMINOGLUTETIMIDE	surrenalica che può esacerbare le alterazioni endocrine causate da una prolungata terapia con glucocorticoidi.
Bloccanti del canale del calcio - DILTIAZEM	Inibitore (e substrati) del CYP3A4
Contraccettivi orali -ETINILESTRADIOLO/NORETINDRONE	Inibitore (e substrati) del CYP3A4
SUCCO DI POMPELMO	Inibitore del CYP3A4
Immunosoppressori - CICLOSPORINA	Inibitori (e substrati) del CYP3A4 1) L'uso concomitante di metilprednisolone e ciclosporina determina l'inibizione del reciproco metabolismo, questo può causare aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'uno o di entrambi i farmaci. Pertanto è possibile che, eventi avversi associati all'uso di ciascuna sostanza somministrata singolarmente, si possano verificare più facilmente in caso di co-somministrazione dei due farmaci. 2) Sono stati segnalati casi di convulsioni nel trattamento contemporaneo con ciclosporina e metilprednisolone.
Immunosoppressori - CICLOFOSFAMIDE - TACROLIMUS	Substrati del CYP3A4
Antibiotici macrolidi - CLARITROMICINA - ERITROMICINA	Inibitori (e substrati) del CYP3A4
Antibiotici macrolidi - TROLEANDOMICINA	Inibitore del CYP3A4
Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) - ASPIRINA ad alte dosi (acido acetilsalicilico)	1)Può verificarsi un aumento dell'incidenza di sanguinamento gastrointestinale e ulcerazioni nel caso di assunzione contemporanea di corticosteroidi e FANS. 2) In caso di somministrazione di dosi elevate di aspirina, il metilprednisolone può aumentarne la clearance, il che può determinare la diminuzione dei livelli sierici dei salicilati. L'interruzione del trattamento con metilprednisolone può provocare l'aumento dei livelli sierici dei salicilati, che potrebbe causare un aumentato rischio di tossicità da salicilati.
Agenti riduttori di potassio	Quando i corticosteroidi vengono somministrati in concomitanza con gli agenti riduttori di potassio (per esempio, diuretici), i pazienti devono essere strettamente monitorati per lo sviluppo di ipopotassiemia. È possibile anche un aumento del rischio di ipopotassiemia con l'uso concomitante di corticosteroidi con amfotericina B, xantine, o beta2-agonisti.

L'assunzione concomitante di troleandomicina, eritromicina o ketoconazolo può aumentare gli effetti del farmaco.

L'effetto del metilprednisolone può essere aumentato anche dalla somministrazione di metotrexato.

Il metilprednisolone, inoltre, può far precipitare crisi miasteniche in presenza di farmaci anticolinesterasici (neostigmina, piridostigmina).

L'azione glucomineralcorticoide del metilprednisolone, e in particolare l'effetto di ritenzione del sodio e di perdita del potassio, possono ridurre l'efficacia di una preesistente terapia antiipertensiva o potenziare la tossicità dei diuretici o della digossina. Anche la risposta agli agenti ipoglicemizzanti (orali o insulina) risulta ridotta nei pazienti diabetici.

Il metilprednisolone, infine, riduce l'efficacia a livello neuromuscolare del pancuronio, può determinare la necessità di un aggiustamento della dose nei soggetti in trattamento con psicofarmaci (ansiolitici e antipsicotici), aumenta la risposta agli agenti simpaticomimetici (come ad esempio il salbutamolo) e può modificare i livelli ematici di teofillina.

Incompatibilità

Per evitare problemi di compatibilità e di stabilità, si raccomanda di somministrare il metilprednisolone sodio succinato separatamente dalle altre sostanze che vengono somministrate per via endovenosa. I farmaci che sono fisicamente incompatibili in soluzione con metilprednisolone sodio succinato comprendono, ma non si limitano solo a: sodio allopurinolo, doxapram cloridrato, tigeciclina, diltiazem cloridrato, ma oltre questi comprendono anche gluconato di calcio, bromuro di vecuronio, bromuro di rocuronio, cisatracurio besilato, glicopirrolato, propofol (vedere paragrafo 6.2).

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 mostrato 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 più bassa dose possibile e dopo un'accurata valutazione dei benefici rispetto al rischio potenziale per la madre ed il feto.

Alcuni corticosteroidi attraversano facilmente la placenta. Uno studio retrospettivo ha trovato un aumento di incidenza di basso peso alla nascita nei bambini nati da madri in trattamento con corticosteroidi. I bambini nati da madri trattate con dosi elevate di corticosteroidi durante la gravidanza devono essere tenuti sotto controllo e devono essere valutati i segni di insufficienza surrenale, anche se l'insufficienza surrenalica neonatale sembra essere rara nei bambini che sono stati esposti in utero ai corticosteroidi.

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

L'alcol benzilico può superare la placenta (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Non sono noti effetti dei corticosteroidi sul travaglio e sul parto.

Allattamento

I corticosteroidi sono escreti nel latte materno. I corticosteroidi presenti nel latte materno possono ritardare la crescita e interferire con la produzione dei glucocorticoidi endogeni nei lattanti.

Poiché non sono disponibili studi adeguati sulla riproduttività nell'uomo per l'uso di glucocorticoidi, questo farmaco deve essere somministrato alle madri che allattano solo se il beneficio della terapia supera il potenziale rischio per il bambino.

Nelle donne in stato di gravidanza e nelle donne che allattano al seno il medicinale deve essere 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 e sull'uso di macchinari non è stato valutato in maniera sistematica. Effetti indesiderati, come capogiri, vertigini, disturbi visivi, e la stanchezza, euforia o turbe dell'umore sono possibili dopo il trattamento con corticosteroidi. Se tali effetti indesiderati dovessero presentarsi, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Con le vie di somministrazione controindicate intratecale/epidurale sono state segnalate le seguenti reazioni avverse: aracnoidite, disfunzione gastrointestinale/vescicale, cefalea, meningite, paraparesi/paraplegia, convulsioni, disturbi sensoriali. La frequenza di queste reazioni avverse non è nota.

In corso di terapia corticosteroidica, specialmente se intensa e prolungata, possono insorgere alcuni fra i seguenti effetti indesiderati:

Tabella 2. Reazioni avverse

Classe organo sistemica (MedDRA)	Frequenza sconosciuta (non può essere stimata dai dati disponibili)
<i>Infezioni ed infestazioni:</i>	Infezioni, infezioni opportunistiche, peritonite.#
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Leucocitosi.
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	Ipersensibilità al farmaco, reazione anafilattoide o anafilattica.
<i>Patologie endocrine:</i>	Aspetto cushingoide, ipopituitarismo, sindrome da astinenza steroidea.
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Acidosi metabolica, ritenzione di sodio, ritenzione di fluidi, alcalosi ipokaliemica, dislipidemia, alterata tolleranza al glucosio, aumentato fabbisogno di insulina (o di ipoglicemizzanti orali nei diabetici), lipomatosi, aumento dell'appetito (che si può tradurre in un aumento di peso)
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	Disturbi affettivi (tra cui umore depresso, euforia, instabilità affettiva, dipendenza psicologica, ideazione suicidaria), disturbi psicotici (compresi mania, delirio, allucinazioni, schizofrenia), disturbi mentali, cambiamenti della personalità, stato confusionale, ansia, sbalzi d'umore, comportamento anormale, insonnia, irritabilità.
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Lipomatosi epidurale, aumento della pressione intracranica (con papilledema [ipertensione endocranica benigna]), convulsioni, amnesia, disturbi cognitivi, vertigini, cefalea.
<i>Patologie dell'occhio:</i>	Corioretinopatia, cataratta, glaucoma, esoftalmo, visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4.).
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	Vertigini.

Tabella 2. Reazioni avverse

Classe organo sistemica (MedDRA)	Frequenza sconosciuta (non può essere stimata dai dati disponibili)
<u>Patologie cardiache:</u>	Insufficienza cardiaca congestizia (in pazienti sensibili), aritmie cardiache.
<u>Patologie vascolari:</u>	Eventi trombotici, ipotensione o ipertensione
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</u>	Embolia polmonare, singhiozzo
<u>Patologie gastrointestinali:</u>	Ulcera peptica (con possibile perforazione ed emorragia da ulcera peptica), perforazione intestinale, emorragia gastrica, pancreatite, esofagite ulcerativa, esofagite, distensione addominale, dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea e vomito.
<u>Patologie epatobiliari:</u>	Epatite, aumento degli enzimi epatici (Aumento dell'alanina-aminotransaminasi, aumento della aspartato-aminotransaminasi)
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</u>	Angioedema, irsutismo, petecchie, ecchimosi, atrofia della cute e degli annessi cutanei, eritema, iperidrosi, strie cutanee, eruzioni cutanee, prurito, orticaria, acne, assottigliamento e fragilità della cute, iperpigmentazione o ipopigmentazione; ascessi sterili.
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</u>	Debolezza muscolare, mialgia, miopatia, atrofia muscolare, osteoporosi, osteonecrosi della testa del femore e dell'omero, frattura patologica, artropatie neuropatiche, artralgia, ritardo della crescita, fragilità ossea.
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:</u>	Irregolarità mestruali.
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</u>	Difficoltà di cicatrizzazione, edema periferico affaticamento, malessere, reazione al sito di iniezione.
<u>Esami diagnostici:</u>	Aumento della pressione intraoculare, diminuita tolleranza ai carboidrati, diminuita concentrazione di potassio nel sangue, aumento di calcio nelle urine, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento di urea nel sangue, soppressione di reazioni ai test cutanei*.
<u>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura:</u>	Frattura da compressione vertebrale. Rottura del tendine (in particolare del tendine di Achille).

* non MedDRA PT

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

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono sindromi da sovradosaggio di corticosteroidi. In caso di sovradosaggio acuto è possibile la comparsa di aritmie cardiache e/o collasso cardiocircolatorio. Casi di tossicità acuta e/o morte per sovradosaggio da corticosteroidi sono rari. Non ci sono antidoti in caso di sovradosaggio di corticosteroidi, il trattamento è di sostegno e sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi sistemici, glucocorticoidi
codice ATC: H02AB04

SOLU MEDROL, sale sodico dell'estere succinico del metilprednisolone, è uno steroide di sintesi dotato di una potente azione anti-infiammatoria superiore a quella del prednisolone e una minore tendenza alla ritenzione di sodio ed acqua.

Il metilprednisolone sodio succinato ha lo stesso metabolismo ed azione antinfiammatoria del metilprednisolone. Somministrati per via parenterale in quantità equimolari, le due molecole dimostrano un'attività biologica equivalente. La potenza relativa del metilprednisolone sodio succinato e dell'idrocortisone sodio succinato, come dimostrato dalla diminuzione della conta degli eosinofili dopo somministrazione endovenosa, è di quattro a uno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metilprednisolone è lineare ed è indipendente dalla via di somministrazione.

Assorbimento

Dopo una dose di 40 mg per via intramuscolare di metilprednisolone sodio succinato a quattordici volontari sani maschi adulti, la concentrazione plasmatica a 1 ora è stata 425 ng/mL e a 12 ore è scesa al 31,9 ng/mL. La concentrazione media di picco è stata 454 ng/mL. Nessuna traccia di metilprednisolone è stata rilevata dopo 18 ore dalla somministrazione. La dose di metilprednisolone sodio succinato intramuscolare è risultata equivalente alla stessa dose somministrata per via endovenosa con riferimento all'area sotto la curva tempo-concentrazione che indica la quantità totale di metilprednisolone assorbito.

I risultati di uno studio hanno dimostrato che l'estere metilprednisolone sodio succinato viene rapidamente e ampiamente convertito nella parte attiva del metilprednisolone dopo qualsiasi via di somministrazione. Il grado di assorbimento del metilprednisolone libero somministrato per via intramuscolare ed endovenosa è risultato equivalente e significativamente superiore al grado di assorbimento dopo somministrazione di soluzione orale e di compresse di metilprednisolone per via orale. Il grado di metilprednisolone assorbito dopo il trattamento intramuscolare ed endovenoso è risultato equivalente. Anche se dopo la somministrazione endovenosa una maggiore quantità dell'estere emisuccinato aveva raggiunto la circolazione sembrerebbe che l'estere venga convertito nel tessuto dopo l'iniezione intramuscolare con successivo assorbimento come metilprednisolone libero.

Distribuzione

Il metilprednisolone è ampiamente distribuito nei tessuti, attraversa la barriera emato-encefalica ed è escreto nel latte materno. Il volume apparente di distribuzione è di circa 1,4 ml/kg. Il legame alle proteine plasmatiche di metilprednisolone nell'uomo è circa il 77%.

Biotrasformazione

Negli esseri umani, metilprednisolone viene metabolizzato nel fegato in metaboliti inattivi, i maggiori sono il 20 α -idrossimetilprednisolone e il 20 β -idrossimetilprednisolone. Il metabolismo nel fegato avviene principalmente attraverso il CYP3A4 (per un elenco delle interazioni farmacologiche basate sul metabolismo mediato dal CYP3A4, vedere paragrafo 4.5).

Il metilprednisolone, come molti substrati del CYP3A4, può anche essere un substrato per l'ATP-binding cassette (ABC), proteina di trasporto p-glicoproteina, che influenza la distribuzione nei tessuti e le interazioni con altri farmaci.

Eliminazione

L'emivita totale di eliminazione del metilprednisolone è nell'intervallo da 1,8 a 5,2 ore. La sua clearance totale è di circa dai 5 a 6 mL/min/kg.

Dopo somministrazione e.v. in volontari sani di 30 mg/kg di SOLU MEDROL in un tempo di 20 minuti, si ha un picco medio di concentrazione di 19,9 mcg/ml.

Il metilprednisolone viene metabolizzato e inattivato a livello epatico e viene escreto principalmente attraverso l'emuntorio renale e la bile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati identificati rischi inattesi sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica per somministrazione di dosi tossiche ripetute.

La tossicità osservata negli studi a dosi ripetute è quella attesa con l'esposizione continua a steroidi adrenocorticali esogeni.

Carcinogenesi:

Non sono stati effettuati studi di carcinogenesi 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/m².

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 μ g/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 μ g/mL. Il metilprednisolone sulfonato non ha indotto sintesi del DNA inattesa negli epatociti primari di ratto da 5 a 1.000 μ g/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 μ g/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 μ g/mL.

Tossicità riproduttiva:

I corticosteroidi hanno mostrato di ridurre la fertilità quando 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 di peso delle ghiandole accessorie. Il numero di impianti e feti vivi era ridotto.

Teratogenesi:

I corticosteroidi si sono dimostrati teratogeni in molte specie quando somministrati a dosi equivalenti a quella umana. Gli studi di riproduzione condotti negli animali hanno evidenziato che i glucocorticoidi, ad esempio il metilprednisolone, aumentano l'incidenza di malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche, difetti cardiovascolari, idrocefalo, anomalie del sistema nervoso centrale), letalità embrionale (ad es. aumento dei riassorbimenti) e ritardo di crescita intrauterina (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

SOLU MEDROL 125-500-1000

Polvere: **sodio bifosfato; sodio fosfato;**

Solvente: **alcol benzilico;** acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Poiché la compatibilità e la stabilità del metilprednisolone sodio succinato in soluzione per somministrazione endovenosa con altri farmaci dipendono da vari fattori (pH finale delle soluzioni, concentrazione, temperatura, ecc.), si consiglia, ove possibile, di somministrare SOLU MEDROL separatamente.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro

SOLU MEDROL 125 mg/2 ml - 1 flaconcino a doppia camera: 18 mesi

SOLU MEDROL 500 mg/8 ml - flaconcino polvere + solvente: 2 anni

SOLU MEDROL 1000 mg/16 ml - flaconcino polvere + solvente: 2 anni

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

SOLU MEDROL 125mg/2ml, 500 mg/8 ml e 1000 mg/16 ml: Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro neutro con tappo di gomma.

SOLU MEDROL 125 mg/2 ml: 1 flaconcino a doppia camera da 125 mg/2ml

SOLU MEDROL 500 mg/8 ml: 1 flaconcino di polvere da 500 mg + flaconcino solvente da 8 ml

SOLU MEDROL 1000 mg/16 ml: 1 flaconcino di polvere da 1000 mg + 1 flaconcino solvente da 16 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- a. Flaconcino a doppia camera: premere a fondo il tappo per immettere il solvente nel comparto inferiore del flaconcino contenente il liofilizzato. Agitare il flaconcino fino a completa soluzione. Togliere il coperchietto di plastica che protegge la parte centrale del tappo di gomma e sterilizzare opportunamente. Inserire l'ago direttamente attraverso il centro del tappo finché la punta sia appena visibile. Capovolgere il flaconcino e aspirare il contenuto.
- b. Flaconcino con solvente sterile a parte: rimuovere la capsula protettiva del flaconcino e procedere nel modo usuale.

Per iniezioni intramuscolari e endovenose, non è necessaria una ulteriore diluizione: per le fleboclisi con SOLU MEDROL, impiegare un volume da 100 a 1000 ml (mai inferiore a 100 ml) di soluzione glucosata al 5% o di soluzione fisiologica o di soluzione glucosata al 5% in soluzione fisiologica (se il paziente non è a dieta iposodica) e diluire SOLU MEDROL in questa soluzione.

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

SOLU MEDROL 125 mg/2 ml, 1 flaconcino a doppia camera da 125 mg/2 ml, AIC 023202043
SOLU MEDROL 500 mg/8 ml, 1 flaconcino di polvere da 500 mg + flaconcino solvente da 8 ml, AIC 023202056
SOLU MEDROL 1000 mg/16 ml, 1 flaconcino di polvere da 1000 mg + 1 flaconcino solvente da 16 ml, AIC 023202068

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 febbraio 1975

Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO